

**Victor BOTNARU**

---

# PNEUMONIILE

**Chişinău 2010**

Victor BOTNARU

# PNEUMONIILE

Chişinău 2010

CZU 616.24-002
B 72

*Referent:* Ion BALICA,
doctor habilitat în medicină,
şef serviciul Chirurgie toracică,
Spitalul clinic republican, Chişinău

**Botnaru, Victor**
Pneumoniile / Victor Botnaru. – Ch.: S. n., 2010 (F.E.-P. "Tipogr. Centrală"). – 352 p.
1000 ex.
ISBN 978-9975-78-884-7.

616.24-002
B 72

ISBN 978-9975-78-884-7

*Celor, care s-au dedicat luptei cu tuberculoza*

**Victor BOTNARU** doctor habilitat în medicină, profesor universitar, director Institutul de ftiziopneumologie "C. Draganiuc", şef Catedră medicină internă nr.1, Universitatea de Medicină şi Farmacie "N. Testemiţanu", Chişinău; internist principal netitular la Ministerul Sănătăţii; laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova

**Doina RUSU** doctor în medicină, asistent universitar, Catedra medicină internă nr.1, Universitatea de Medicină şi Farmacie "N.Testemiţanu", Chişinău

**AU COLABORAT:**

**Dumitru CHESOV** medic rezident, Catedra medicină internă nr.1, Universitatea de Medicină şi Farmacie "N. Testemiţanu", Chişinău

**Victoria BROCOVSCHII** asistent universitar, Catedra medicină internă nr.1, Universitatea de Medicină şi Farmacie "N.Testemiţanu", Chişinău

**Oxana MUNTEANU** asistent universitar, Catedra medicină internă nr.1, Universitatea de Medicină şi Farmacie "N.Testemiţanu", Chişinău

**Cristina TOMA** asistent universitar, Catedra medicină internă nr.1, Universitatea de Medicină şi Farmacie "N.Testemiţanu", Chişinău

**Vladimir VATAMAN** doctor în medicină, profesor universitar, Catedra morfopatologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie "N.Testemiţanu", Chişinău

## AU CONTRIBUIT LA ICONOGRAFIE


| | |
|---|---|
| Vitalie BOLOGA | conferenţiar cercetător, şef Laborator microbiologic, Institutul de ftiziopneumonologie, "C. Draganiuc", Chişinău |
| Alexandru CORLĂTEANU | doctor în medicină, asistent universitar, Catedra medicină internă nr.1, Universitatea de Medicină şi Farmacie "N. Testemiţanu", Chişinău |
| Gheorghe GROZA | şef Serviciu chirurgie toracică, Institutul de ftiziopneumonologie, "C. Draganiuc", Chişinău |
| Valeriu MIHAILOV | doctor în medicină, conferenţiar universitar Universitatea din Sankt-Petersburg; şef laborator Institutul de ftiziopneumologie din Sankt-Peterburg, cercetător ştiinţific superior, Institutul de micologie medicală, Universitatea de Studii Postuniversitare din Sankt-Petersburg |
| Mihai PARNOV | medic rezident, Catedra morfopatologie, Universitatea de Medicină şi Farmacie "N.Testemiţanu", Chişinău |
| Virgil PETROVICI | doctor în medicină specialist morfopatolog, Institutul ocrotirii sănătăţii mamei şi copilului, Chişinău |
| Sergiu RUSU | specialist chirurgie toracică, Spitalul clinic republican, Chişinău |

# CUPRINS

## ABREVIERI

ABT - antibioticoterapic
Ac - anticorp
AC - acidul clavulanic
ACTH - hormon adrenocorticotrop
ADN - acidul dezoxiribonucleic
Ag - antigen
AINS - antiinflamatoare nesteroidiene
AIP - pneumonita interstițială acută (*acute interstitial pneumonia*)
ALT - alaninaminotransferaza
AMO - amoxicilina
AMP - adenozinmonofosfat
AMPc - adenozinmonofosfat ciclic
ANCA - anticorpi anti-citoplasmă neutrofilică (*antineutrophil cytoplasmatic antibody*)
ARN - acidul ribonucleic
ATI - anestezie și terapie intensivă
α–TNF - factorul de necroză tumorală alfa
ATP - adenozintrifosfat
ATS - Societatea toracică din America (*American Thoracic Society*)
BAAR - bacil acido-alcoolo-rezistent
BCG - bacilul Calmette-Guerin; vaccin viu împotriva tuberculozei derivat dintr-o tulpină atenuată de *Mycobacterium bovis*
BFO - bronhoscop cu fibre optice
BGN - bacterii Gram negative
BK - bacilul Koch
BOOP - bronșiolită obliterantă cu pneumonită în organizare (*bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*)
BPCO - bronhopneumopatia cronică obstructivă
BTS - Societatea Toracică Britanică
CARS - *compensatory antiinflamatory response syndrome*
CBA - cancerul bronșioloalveolar
CIC - complexe imune circulante
CID - sindromul coagulării intravasculare diseminate
CMI - concentrația minimă inhibitorie
CMV - virusul citomegalic
COP - pneumonita organizantă criptogenică (*criptogenic organizing pneumonia*)
CPK - creatinfosfokinaza
CPT - capacitatea pulmonară totală
CS - corticosteroizi
CT - tomografia computerizată
CURB - scor de severitate a pneumoniei
CURB-65 - scor de severitate a pneumoniei
CV - capacitatea vitală pulmonară
CVF - capacitatea vitală forțată
DAD - leziune alveolară difuză (*diffuse alveolar damage*)
$DL_{CO}$ - capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon
DOTS - tratament antituberculos strict supravegheat (*Directly Observed Treatment Short-course chemotherapy*)
DRA - detresa respiratorie acută a adultului
DZ - diabet zaharat
ECMO - Oxigenare prin membrană extracoporeală

| | |
|---|---|
| EIA | - analiză imunoenzimatică |
| ELISA | - *enzime-linked immunosorbent assay* |
| EP | - edem pulmonar |
| ERS | - Societatea Europeană de respirologie |
| FBS | - fibrobronhoscopia |
| FE | - fracția de ejecție |
| $FiO_2$ | - fracția $O_2$ în aerul inspirat |
| FPI | - fibroză pulmonară idiopatică |
| FQ | - fluorochinolone |
| GMP | - guanozinmonofosfat |
| GMPc | - guanozinmonofosfat ciclic |
| GMR | - germeni multirezistenți |
| HAART | - tratament antiretroviral activ (*highly active antiretroviral therapy*) |
| Hb | - hemoglobina |
| HIV | - virusul imunodeficienței umane (*human immunodeficiency virus*) |
| hMPV | - metapneumovirusul uman (*human methapneumovirus*) |
| HRCT | - tomografia computerizată de inaltă rezoluție (*high resolution computerised tomography*) |
| HSV | - virusul herpesului simplu |
| HTA | - hipertensiune arterială |
| HTP | - hipertensiune pulmonară |
| IDSA | - Societatea americană de boli infecțioase (*Infectious Diseases Society of America*) |
| IECA | - inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei |
| IFN-$\gamma$ | - interferonul *gama* |
| Ig | - imunoglobulină |
| IL | - interleukine |
| IL-1ra | - antagonistul receptorului IL-1 |
| INR | - international normaliyed ratio |
| IPA | - injuria pulmonară acută |
| IPF | - fibroza pulmonară idiopatică (*idiopathic pulmonary fibrosis*) |
| IRA | - insuficiență respiratorie acută |
| IRC | - insuficiență respiratorie cronică |
| IRenC | - insuficiență renală cronică |
| I.V. | - intravenos |
| LBA | - lavaj bronhoalveolar |
| LCR | - lichidul cefalorahidian |
| LDH | - lactatdehidrogenaza |
| LES | - lupusul eritematos sistemic |
| LPA | - leziunea pulmonară acută, sinonim cu injuria pulmonară acută (IPA) |
| MMP | - metaloproteinazele matricei |
| MMP-1 | - metaloproteinaza 1 a matricei extracelulare |
| MMP-9 | - metaloproteinaza 9 a matricei extracelulare |
| MODS | - insuficiența multiplă de organe (*multiple organ dysfunction syndrome*) |
| MRSA | - stafilococ auriu meticilin-rezistent (*meticillin resistant Staphylococcus aureus*) |
| NET | - "capcana" extracelulară a neutrofilelor (*neutrophil extracellular trap*) |
| NO | - oxidul nitric |
| NSCLC | - cancerul fără celule mici (*non-small-cell lung carcinoma*) |
| OMS | - Organizația Mondială a Sănătății |
| PA | - posteroanterioară |
| $PaO_2$ | - presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial sistemic |
| $PaCO_2$ | - presiunea parțială a bioxidului de carbon în sângele arterial sistemic |
| PAÎM | - pneumonia asociată îngrijirilor medicale specializate |

PAV - pneumonia asociată ventilației
PAVM - pneumonia asociată ventilației mecanice
PC - pneumonie comunitară
PCGM - pneumonie comunitară de gravitate medie
PCN - protocolul clinic național
PCR - reacția de polimerizare în lanț
PCS - pneumonie comunitară severă
PEEP - presiune pozitivă la finele expirului (*positive end-expiratory pressure*)
PEF - debitul expirator de vârf (*peak expiratory flow*)
PET - tomografia cu emisie de pozitroni
PID - pneumopatii interstițiale difuze
PII - pneumonite interstițiale idiopatice
PMN - polimorfonucleare
PN - pneumonie nosocomială
PO - pneumonita organizantă, sinonim cu COP
$PO_2$ - presiunea parțială a oxigenului
PRR - receptori de recunoaștere (*pattern-recognition receptors*)
RB-ILD - afecțiuni pulmonare interstițiale asociate bronșiolitei respiratorii
RFC - reacția de fixare a complementului
RFM - radiofotografia medicală
RIF - reacția de imunofluorescență
RIFD - reacția de imunofluorescență directă
RMIF - reacția de microimunofluorescență
RMN - rezonanța magnetică nucleară
$SaO_2$ - saturația cu oxigen a sângelui arterial sistemic
SARS - sindromul respirator acut sever (*severe acute respiratory syndrome*)
SARS-CoV - coronavirusul sindromului respirator acut sever
SATI - serviciul de anestezie terapie intensivă
SCID - sindromul coagulării intravasculare diseminate
SDRA - sindromul de detresă respiratorie acută la adult
SIDA - sindromul imunodeficienței achiziționate
SIRS - sindromul răspunsului inflamator sistemic (*systemic inflamatory response syndrome*)
SNC - sistemul nervos central
SPH - sindrom pulmonar provocat de *Hantavirus*
TA - tensiunea arterială
TAd - tensiunea arterială diastolică
TAs - tensiunea arterială sistolică
TC - tomografie computerizată
TEAP - tromboembolism de artere pulmonare
TGI - tractul gastrointestinal
TLR - *toll-like receptors*
TNF - factorul de necroză tumorală (*tumor necrosis factor*)
t-PA - activatorul tisular de plasminogen (*tissue plasminogen activator*)
TTPA - timpul de tromboplastină parțial activată
TWAR - *Taiwan acute respiratory agent*
UFC - unități formatoare de colonii
UH - unități Hounsfeld
UI - unități internaționale
$V_A$ - ventilația alveolară
VEMS - volum expirator maxim pe secundă
VER - volum expirator de rezervă
VPG - virusul paragripei

| | |
|---|---|
| VRS | - virusul respirator sincițial |
| VR | - volum rezidual |
| VSH | - viteza de sedimentare a hematiilor |
| $V_T$ | - volum curent |
| VZV | - virusul varicela zoster |

## Capitolul I
# GENERALITĂȚI

## EPIDEMIOLOGIE

Infecțiile respiratorii joase sunt printre cele mai frecvente cauze de deces în lume, în unele țări plasându-se pe primul loc și în structura mortalității infecțioase [9].

Dintre toate sindroamele pneumologice infecțioase pneumoniile se detașează net atât prin frecvență, cât și prin severitate, ocupând vârful piramidei infecțiilor respiratorii joase [2].

Multiplele studii epidemiologice axate pe pneumoniile comunitare (PC) au evidențiat în lume o incidență a bolii la adulți de 5-16 cazuri la 1 000 populație, care crește la persoanele de vârste extreme, la tarați. Astfel, anual se înregistrează peste 4 *mln* cazuri de îmbolnăviri (incidența PC fiind 10-16‰, dintre care peste 20% sunt spitalizate) în SUA și peste 3 *mln* în țările Uniunii Europene (incidența PC fiind 10,8‰ în Finlanda, 1,6-2,6‰ în Spania, 5-11‰ în Marea Britanie) [9,13]. În Federația Rusă, anual se înregistrează 1,5-2 *mln* cazuri, indicele morbidității constituind 14-15‰. Datele despre incidența formelor ușoare de pneumonie sunt incomplete, deoarece se bazează pe adresarea populației după ajutor medical [25].

În Moldova incidența pneumoniilor variază de la 6‰ până la 8,7‰ cazuri, anual fiind diagnosticate între 22 000 și 29 000 cazuri [1].

Incidența pneumoniilor sporește odată cu avansarea în vârstă, la persoanele cu multiple comorbidități. De exemplu în SUA ea constituie 20-40‰ cazuri la vârstnicii aflați în familie și 60-115‰ cazuri la cei aflați în instituțiile geriatrice [19].

Cu toate progresele înregistrate în asistența medicală, elaborarea unor noi metode de diagnosticare și implementarea antibioticelor noi cu o eficiență sporită, pneumonia reprezintă și astăzi una din cele mai importante boli ale adultului cu risc de evoluție nefavorabilă. Astfel în țările Uniunii Europene pneumonia se situează pe locul IV în structura generală a mortalității, fiind precedată doar de boala ischemică a cordului, bolile cerebrovasculare și cancerul pulmonar [9,13,14]. În SUA, din numărul total de pneumonii comunitare înregistrate anual decedează 40 000 -70 000 persoane, asfel că pneumonia (împreună cu gripa) se situează pe locul VI-VII printre cauzele de deces [5].

Cel mai mic indice al letalității (1-3%) se observă la persoanele tinere sau de vârstă medie fără boli asociate. Însă deseori pneumonia apare ca o complicație terminală și factor important de tanatogeneză în afecțiunile oncologice și cardiovasculare, în bolile infecțioase și chirurgicale grave. Astfel, dacă indicele letalității prin pneumonii comunitare la pacienții spitalizați variază de la 2% până la 30% (fiind în medie 14%), la vârstnici, la persoanele cu multiple comorbidități și la bolnavii cu pneumonii severe (care necesită tratament în serviciul de terapie intensivă) letalitatea poate atinge 50-70% [13,17].

Actualmente migrarea populației, creșterea speranței la viață a populației generale și, nu în ultimul rând, a persoanelor cu multiple comorbidități au determinat modificarea spectrului etiologic al pneumoniilor și a manifestărilor clinice. Apar noi agenți etiologici ai pneumoniei (de exemplu, coronavirusul, agentul etiologic al sindromului respirator acut sever), iar implementarea metodelor contemporane de diagnostic a condus la revederea importanței și a unor patogeni mai "vechi". Antibiorezistența microbiană și, în special, a *Streptoccocus pneumoniae* capătă o amploare tot mai mare, ceea ce determină probleme de tratament antibacterian eficient. În consecință sporește ponderea formelor oligosimptomatice de pneumonie, a cazurilor cu evoluție trenantă, cu o resorbție incompletă a inflamației și evoluție în pneumofibroză severă.

## DEFINIȚII ȘI CLASIFICĂRI

Încă în secolul XX termenul de pneumonie cuprindea un larg șir de afecțiuni, care decurgeau cu inflamația parenchimului pulmonar, indiferent de cauza etiologică. În literatura de specialitate putea fi intâlnit termenul de pneumonii cauzate de factori chimici și fizici, pneumonii alergice și infecțios-alergice.

Actualmente prin termenul de pneumonie se subînțelege *un grup de afecțiuni inflamatorii acute ale parenchimului pulmonar de origine infecțioasă variată (de obicei, bacteriană), caracterizate prin alveolită exsudativă și/sau infiltrat inflamator interstițial, care realizează condensare pulmonară (exprimată clinic și radiologic) și manifestări de impregnare infecțioasă.*

Ultimele ediţii ale "Clasificării internaţionale a maladiilor" delimitează strict pneumonia de afecţiunile inflamatorii acute ale parenchimului pulmonar de origine neinfecţioasă, pentru care se recomandă termenul *pneumonită*. Astfel, au fost excluse de la rubrica "pneumonie" afecţiunile alergice (pneumonita eozinofilică), leziunile cauzate de factori chimici (pneumonita benzinică), fizici (pneumonita de iradiere) sau vasculari (infarctul pulmonar din trombembolism de arteră pulmonară), leziunile imune şi autoimune (de exemplu, în colagenoze) [7].

Afecţiunile inflamatorii cauzate de bacterii sau virusuri cu virulenţa înaltă (pesta, tifosul abdominal, febra Q, gripa, varicela, rujeola *etc.*) de asemenea au fost excluse din rubrica "pneumonie", fiind examinate în cadrul fiecărei nosologii în parte (*tabelul 1.1*), la fel ca şi leziunea tuberculoasă pulmonară.

Conform definiţiei, pneumonia reprezintă o afecţiune inflamatorie acută. Prin urmare, termenul pneumonie cronică actualmente nu este recunoscut de majoritatea specialiştilor, precum şi adjectivul acută formulat în diagnosticul clinic al pneumoniei este de prisos.

Clinicomorfologic se disting pneumonia lobară (sau segmentară), bronhopneumonia şi pneumonia interstiţială. Divizarea pneumoniei în lobară şi bronhopneumonie a fost propusă încă de Rokitansky K. în 1842. Ulterior, odată cu implementarea radiografiei toracice în practica medicală, clasificarea clinicomorfologică a căpătat o aplicare tot mai largă.

*Pneumonia lobară* (pneumonie franc lobară, pneumonie crupoasă, pleuropneumonie) este o alveolită exsudativă fibrinoasă, care realizează un condensat cu o evoluţie stadială. Este produsă doar de pneumococ şi interesează unul sau mai mulţi lobi pulmonari, sau mai multe segmente (*fig. 1.1, 1.2*). Deoarece pleura este neapărat implicată în procesul patologic, aceasta se mai numeşte pleuropneumonie, iar evoluţia, de obicei gravă, a condiţionat denumirea de pneumonie crupoasă (termen propus de Botkin S.P. datorită asemănării cu crupul difteric), întâlnită în literatura de limbă rusă.

*Bronhopneumonia* constă din mai multe focare de alveolită în diverse stadii de evoluţie, situate în jurul unei bronhii mici (care poate avea un conţinut purulent). În centrul focarelor de bronhopneumonie pot exista sectoare necrotice abcedate. Prin confluenţa mai multor focare poate afecta un lob întreg şi atunci se numeşte "pneumonie pseudolobară". Bronhopneumonia poate fi produsă de oricare dintre germeni (*fig. 1.3, 1.4*). În pneumonia pneumococică bronhopneumonia şi pneumonia franc lobară se întâlnesc cu aceeaşi frecvenţă.

*Pneumonia interstiţială* se caracterizează prin afectarea interstiţiului pulmonar (infiltrate celulare) cu interesarea slabă a alveolelor (exsudat alveolar). Este produsă în special de agenţii "atipici" (micoplasme, clamidii), rickettsii şi virusuri (*fig. 1.5, fig. 1.6*).

După întinderea procesului se disting pneumonii uni- sau bilaterale, totale, lobare, segmentare, lobulare. Pneumonia poate avea localizarea în lobul respectiv (sau segmentele respective) ale plămânului stâng sau drept, sau în zona parahilară ("pneumonii centrale").



*Tabelul 1.1*

**EXTRAS DIN CLASIFICAREA INTERNAȚIONALĂ A MALADIILOR (REVIZIA X OMS)**
**RUBRICA PNEUMONII**

| | |
|---|---|
| J 12 | Pneumonia virală, neclasificată la alte nosologii<br>cuprinde: bronhopneumonia provocată de alți viruși decât cel gripal |
| J 12.0 | Pneumonia provocată de adenoviruși |
| J 12.1 | Pneumonia provocată de virusul respirator sincițial (VRS) |
| J 12.2 | Pneumonia provocată de virușii paragripei |
| J 12.8 | Alte pneumonii virale |
| J 12.9 | Pneumonia virală, fără precizare |
| J 13 | Pneumonia prin *Streptococcus pneumoniae*<br>Bronhopneumonia prin *S.pneumoniae*<br>Excepție:<br>- pneumonia congenitală prin *S.pneumoniae* (P 23.6)<br>- pneumonia provocată de alți streptococi (J 15.3; J 15.4) |
| J 14 | Pneumonia prin *Haemophilus influenzae*<br>Bronhopneumonia prin *H.influenzae*<br>Excepție:<br>- pneumonia congenitală prin *H.influenzae* (P 23.6) |
| J15 | Pneumonii bacteriene, neclasificate la alte nosologii<br>cuprinde: bronhopneumonia provocată de alte bacterii decât *S.pneumoniae* și *H.influenzae*<br>Excepție:<br>- boala legionarilor (A 48.1),<br>- pneumonia congenitală (P 23.0-P 23.6)<br>- pneumonia prin *Chlamydia* (J 16.0) |
| J.15.0 | Pneumonia prin *Klebsiella pneumoniae* |
| J. 15.1 | Pneumonia prin *Pseudomonas* |
| J 15.2 | Pneumonia provocată de stafilococi |
| J 15.3 | Pneumonia provocată de streptococi, grupul B |
| J 15.4 | Pneumonia provocată de alți streptococi<br>Excepție:<br>- pneumonia prin *Streptococcus pneumoniae* (J 13), streptococi grupul B (J 15.3) |
| J 15.5 | Pneumonii prin *Escherichia coli* |
| J 15.6 | Pneumonia provocată de alte bacterii aerobe Gram negative |
| J 15.7 | Pneumonia prin *Mycoplasma pneumoniae* |
| J 15.8 | Alte pneumonii bacteriene |
| J 15.9 | Pneumonii bacteriene, fără precizare |
| J 16 | Pneumonia provocată de alte microorganisme, neclasificată la alte nosologii |
| J 16.0 | Pneumonii prin *Chlamydia* |
| J 16.8 | Pneumonia provocată de alte microorganisme |
| J 17* | Pneumonia în cursul unor boli clasificate la alte nosologii |
| J 17.0* | Pneumonia în cursul unor boli bacteriene clasificate la alte nosologi<br>- actinomicoza, antraxul, tusea convulsivă, febra tifoidă, gonoreea, nocardioza, salmonelozele, tularemia |
| J 17.1* | Pneumonia în cursul unor boli virale clasificate la alte nosologii<br>- boala prin citomegaloviruși, rujeola, rubeola, varicela |

| | |
|---|---|
| J 17.2* | Pneumonia în cursul micozelor clasificate la alte nosologii<br>- aspergiloza, candidoza, coccidiomicoza, histoplasmoza |
| J 17.3* | Pneumonia în cursul unor boli parazitare clasificate la alte nosologii<br>- ascaridoza, schistostomiaza, toxoplasmozele, infecţiile cu spirochete |
| J 17.8* | Pneumonia în alte boli clasificate la alte nosologii<br>- ornitoza, febra Q, reumatismul articular acut, infecţiile cu spirochetă neclasificate la alte boli |
| J 18 | Pneumonii cu microorganisme neprecizate |
| J 18.0 | Bronhopneumonie, fără precizare |
| J 18.1 | Pneumonia lobară, fără precizare |
| J 18.2 | Pneumonia hipostatică, fără precizare |
| J 18.8 | Alte pneumonii, cu microorganisme neprecizate |
| J 18.9 | Pneumonie, fără precizare |

(*) – semnifică o clasificare benevolă a complicaţiilor, manifestărilor bolii de bază. Este suplimentară codificării obligatorii OMS după etiologie

La sfârşitul secolului XIX a fost demonstrată legătura între unele microorganisme (*Klebsiella pneumoniae, Streptoccocus pneumoniae, Haemophilus influenzae*) şi pneumonie. Acest fapt a determinat apariţia clasificării etiologice, care se completa în permanenţă [de exemplu, mult mai târziu au fost descoperite *Legionella pneumophilae* (anul 1977), *Chlamydia pneumoniae* (anul 1986), *Hantaviruses* (anul 1993)]. Clasificarea în baza principiului etiologic este reflectată şi în "Clasificarea internaţională a maladiilor".

Clasificarea în baza principiului etiologic (*tabelul 1.2*), bineînţeles, este importantă întrucât ghidează tratamentul şi, în mare masură, explică particularităţile evolutive ale pneumoniei. Însă, dificultăţile de determinare a factorului etiologic şi lipsa unui diagnostic etiologic la cel puţin fiecare al doilea pacient cu PC au făcut ca această clasificare să nu fie pe larg aplicată în practică.

În anul 1937 Scadding J.G. a descris 4 cazuri de infecţie respiratorie joasă cu evoluţie neobişnuită, folosind pentru definire termenul de "pneumonie focală diseminată" [23]. Practic în acelaşi timp (anul 1938) Reimann H.A. a prezentat 8 pacienţi cu infecţie respiratorie uşoară, asemănătoare după evoluţia clinică cu aşa-numita pneumonie focală diseminată [21]. Aceşti pacienţi prezentau tuse seacă, dispnee, modificarea vocii, cianoză, transpiraţii, astenie şi infiltraţie pneumonică difuză micronodulară. După încercările de evidenţiere a agentului etiologic a pneumoniilor atipice (termen propus de Reimann H.A. pentru aceste cazuri) a fost evidenţiat agentul Eaton [8]. Ulterior, în anul 1962, s-a reuşit cultivarea agentului Eaton pe agar, microorganismul obţinând şi denumirea taxonomică contemporană de *Mycoplasma pneumoniae* [6].

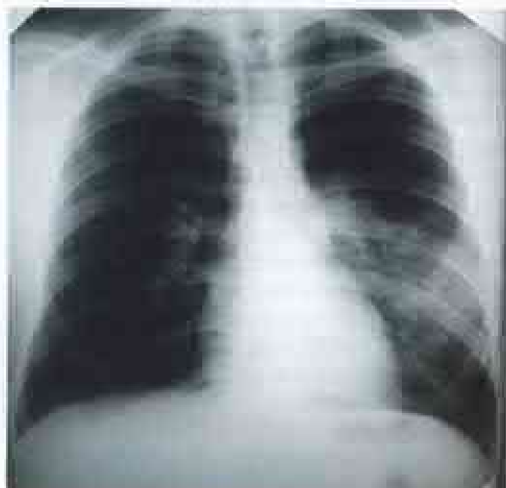
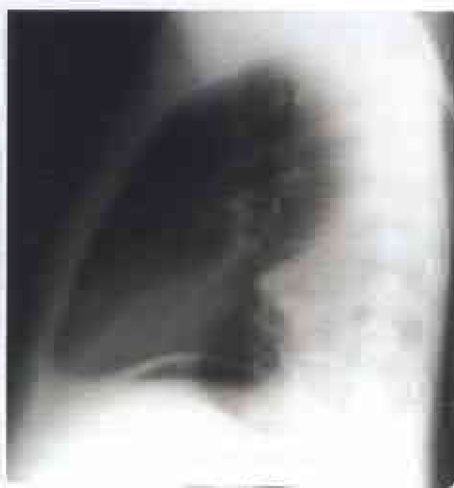



*Figura 1.1*
Radiografie pulmonară în incidențele posteroanterioară și laterală stângă. Pneumonie franc lobară pe stânga.



*Figura 1.2*
Pneumonie lobară, stadiul de hepatizație cenușie: inflamație difuză a parenchimului pulmonar, toate alveolele din câmpul vizual sunt neaerate, conțin un exsudat omogen, constituit din leucocite neutrofile, fibrină și macrofage alveolare. Colorație hematoxilină-eozină, × 50.

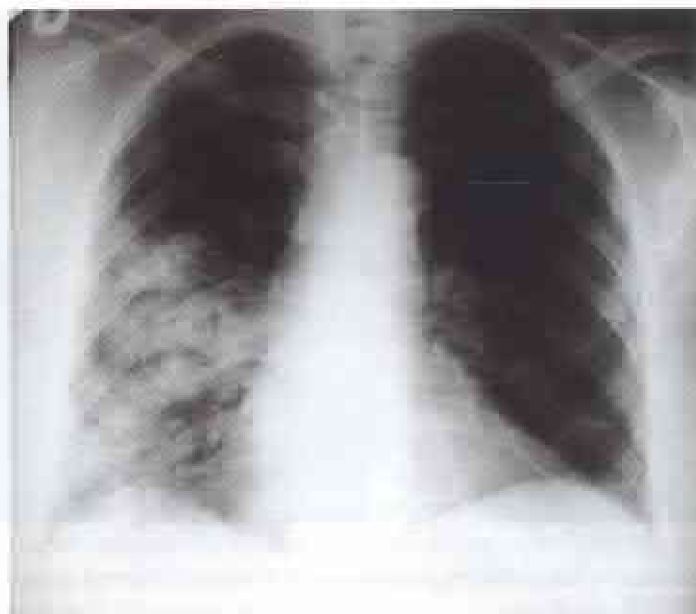


*Figura 1.3*
Radiografie pulmonară în incidenţa posteroanterioară. Bronhopneumonie pe dreapta.

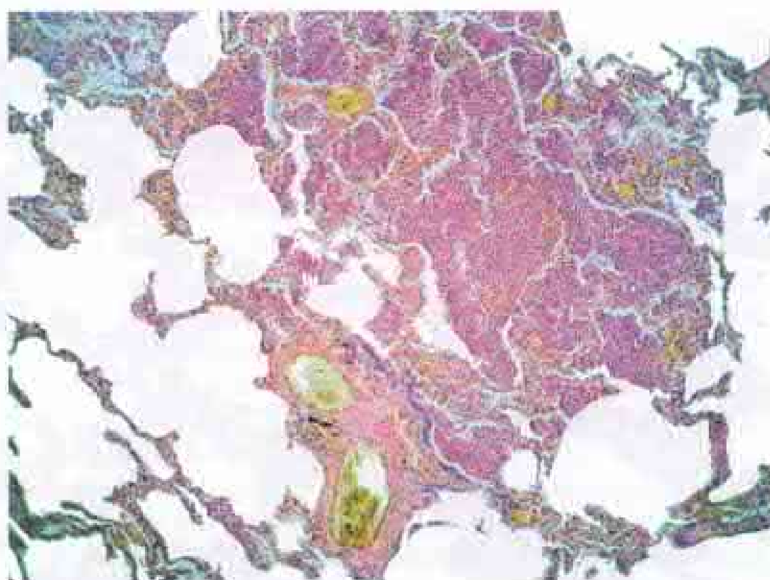


*Figura 1.4*
Pneumonie focală: procesul inflamator are caracter local, se observă un grup de alveole neaerate, conţinând exsudat predominant leucocitar, capilarele septale sunt dilatate, hiperemiate. Colorație hematoxilină-eozină, ×50.

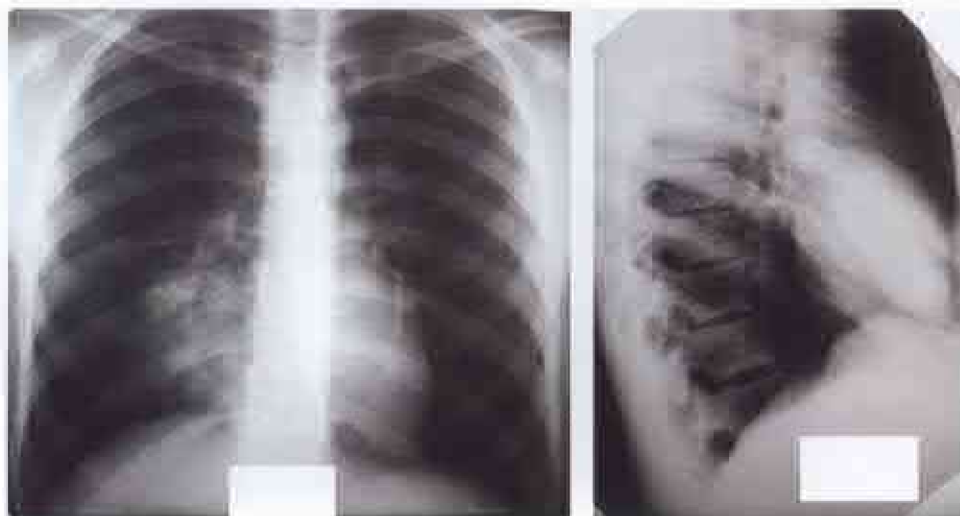


*Figura 1.5*
Radiografie pulmonară în incidenţele posteroanterioară şi laterală dreaptă. Pneumonie interstiţială pe dreapta.

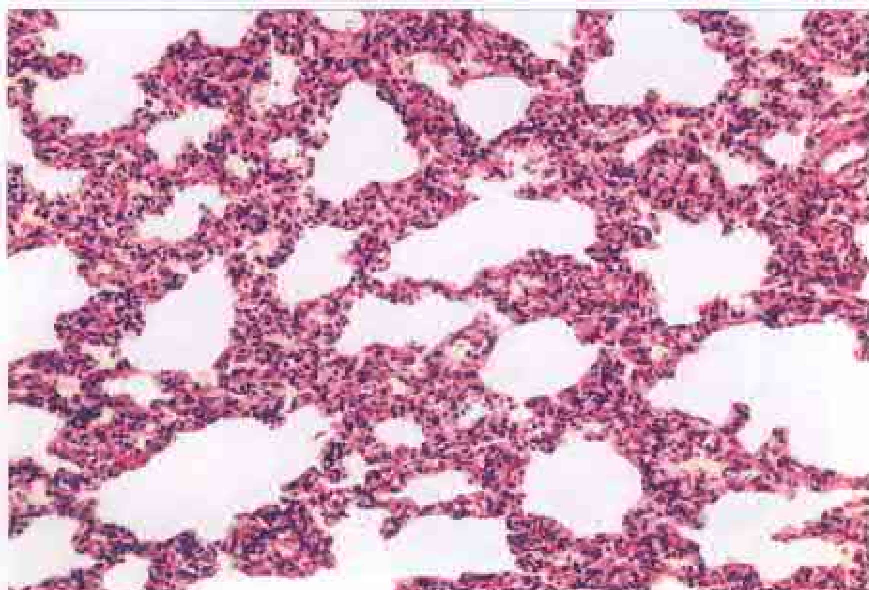


*Figura 1.6*
Pneumonie interstiţială: septurile alveolare sunt îngroşate, edemaţiate, hiperemiate, infiltrate cu limfocite şi macrofage, alveolele sunt aerate. Coloraţie hematoxilină-eozină, × 70.

După primele relatări despre pneumoniile prin legionelă (*Legionella pneumophila*) şi clamidie (*Chlamydia pneumoniae*, actual numită *Chlamydophila pneumoniae*), în anii 1977 şi 1986 respectiv, s-a observat că manifestările clinice ale pneumoniei cu aceşti agenţi sunt asemănătoare cu pneumonia prin micoplasme [11,18]. Astfel a apărut abordarea sindromală a bolii, cu clasificarea ei în "tipică" şi "atipică". De la bun început termenul de "pneumonie atipică" avea menirea de a sublinia decurgerea oligosimptomatică (subclinică) a pneumoniei prin germeni intracelulari în comparaţie cu cea prin *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, enterobacterii Gram negative. Actualmente se cunoaşte că pneumonia cu *Legionella* are o simptomatologie diversă, dar de regulă gravă, cu o mortalitate înaltă. Pe de altă parte, şi pneumonia bacteriană la unii pacienţi poate decurge subclinic. La rândul său şirul de patogeni care provoacă pneumonii cu tablou clinic atipic s-a lărgit considerabil: *Coxiella burnetti*, virusurile respiratorii (în special virusurile gripei A şi B, paragripei 1, 2, 3, sinciţial respirator şi Ebstein-Barr). Astfel, specialiştii societăţilor toracice internaţionale au considerat mai corect ca termenul de "pneumonie atipică" să fie abandonat din lipsa semnificaţiei clinice, utilizându-se denumirea de ***pneumonie prin agenţi "atipici"*** (termen de agenţi "atipici" valabil pentru *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella* spp., iar în unele ghiduri atribuit şi pentru *Coxiella burnetii*) [10,13-16,19]. În ultimii ani termenul de "pneumonie atipică" a fost utilizat pentru epidemia de infecţie cu coronavirusuri - sindromul respirator acut sever (*severe acute respiratory syndrome* - SARS) [20,24].

Rolul "terenului" pe care survine pneumonia este reflectat în clasificarea pneumoniilor în primare şi secundare. *Pneumonia primară* se dezvoltă atunci, când mecanismele obişnuite de apărare a organismului sunt depăşite prin virulenţa deosebită a agenţilor infecţioşi (sau numărul lor foarte mare). Altfel spus, ea se produce la persoanele anterior sănătoase.

*Pneumoniile secundare* apar în urma unor procese (stază pulmonară, atelectazie, infarct pulmonar *etc.*) capabile să limiteze mecanismele de apărare pulmonară (locale sau generale). Pneumoniile secundare, la fel ca şi cele primare, sunt produse de către agentul infecţios - atât timp cât agentul etiologic nu capătă rol patologic, are loc corespunzător staza pulmonară, atelectazia sau infarctul pulmonar, însă nu pneumonia.

Lista pneumoniilor secundare ar putea fi completată cu cele din sepsis, afecţiuni renale cu uremie, leucemii, acutizările de bronşită cronică obstructivă şi bronşiectazii, SIDA, la bolnavii sub terapie imunosupresivă *etc.*

Datorită preexistenţei stării de suprimare a mecanismelor protectoare, în pneumonia secundară, agentul cauzal este adesea un germene slab virulent, condiţionat patogen (incapabil să învingă mecanismele normale de apărare), prezent în mod obişnuit în căile respiratorii superioare - bacterii endogene. Dar infecţia pulmonară se poate produce şi cu bacterii exogene provenite de la persoane cu pneumopatii, de pe obiecte, aparatură medicală, din sistemele de ventilaţie *etc.*, unele "tulpini de spital" având o virulenţă mare şi rezistenţă la antibioticele uzuale.

*Tabelul 1.2*

**CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ A PNEUMONIILOR**

| |
|---|
| ***Pneumonii bacteriene*** |
| *Streptococcus pneumoniae* |
| *Staphylococcus aureus* |
| Streptococi din grupul A: |
| *Streptococcus pyogenes* |
| *Streptococcus viridans* |
| Germeni Gram negativi: |
| *Haemophylus influenzae* |
| *Moraxella catarrhalis* |
| *Klebsiella pneumoniae* (bacilul Friedlander) |
| *Pseudomonas aeruginosa* (bacilul piocianic) |
| *Escherichia coli* |
| *Proteus spp.* |
| *Serratia* spp. |
| *Enterobacter* spp. |
| *Acinetobacter spp.* |
| Germeni anaerobi |
| *Bacteroides* spp. |
| *Fusobacterium nucleatum* şi alţii |
| ***Pneumonii virale*** |
| Virusuri gripale şi paragripale |
| Virusul sinciţial respirator |
| Virusul citomegalic |
| Adenovirusuri |
| Enterovirusuri |
| Virusuri herpetice |
| Virusul Ebstein-Barr |
| Coronavirusuri |
| Hantavirus |
| ***Pneumonii determinate de agenţi atipici*** |
| *Chlamydophila pneumoniae* |
| *Mycoplasma pneumoniae* (agentul Eaton) |
| *Legionella pneumophilla* |
| ***Pneumonii determinate de rickettsii*** |
| *Coxiella burnetii* |
| ***Pneumonii fungice*** |
| *Actinomyces israeli* (actinomicoza) |
| *Coccidiomycosis* (coccidiomicoza) |
| *Aspergillus fumigatus* (aspergiloza) |
| *Histoplasma capsulatum* (histoplasmoza) |
| *Candida albicans* (candidoza) |
| *Pneumocystis jiroveci (carinii)* |

În activitatea practică este mai utilă clasificarea pneumoniilor, în care se ţine cont de mediul unde s-a dezvoltat boala, de unele particularităţi de infectare a plămânilor şi de reactivitatea imunologică a bolnavului. Analiza acestor factori permite presupunerea agentului patogen cu o probabilitate înaltă şi permite iniţierea antibioterapiei empirice. Conform acestei clasificări se evidenţiază:

- pneumonii contractate în afara mediului de spital (sinonime: comunitare, extraspitaliceşti, dobândite în comunitate);
- pneumonii survenite în mediul de spital (sinonime: intraspitaliceşti, nosocomiale);
- pneumonii prin aspiraţie;
- pneumonii la persoanele cu imunitatea compromisă (imunodeficienţe congenitale, HIV-infecţie, boli de sistem, imunosupresie iatrogenă).

Din punct de vedere practic mai importantă ar fi divizarea pneumoniei în comunitară (extraspitalicească) şi nosocomială (intraspitalicească). Această divizare nu oglindeşte gravitatea evoluţiei bolii, ci doar mediul unde a fost contractată pneumonia.

Prin urmare, ***pneumonia comunitară*** (PC) poate fi definită ca o patologie acută, contractată în afara spitalului, care evoluează cu simptome de infecţie a căilor respiratorii inferioare (febră, tuse, expectoraţii eventual purulente, junghi toracic, dispnee) şi cu semne radiologice de focare infiltrative pulmonare recente, în absenţa alternativei diagnostice.

***Pneumonia nosocomială*** (contractată în spital) este pneumonia cu debut la peste 48 ore de la internare, la pacienţii care nu au fost intubaţi la momentul internării (cu condiţia că infecţia nu a fost în perioada de incubare la momentul spitalizării).

În ghidurile de management al pneumoniei nosocomiale sunt evidenţiate încă două forme de pneumonie:

- pneumonia asociată ventilaţiei mecanice (PAVM) cu debutul peste 48 ore de la intubaţia orotraheală sau pneumonia nosocomială severă la pacienţii care au necesitat intubaţie;
- pneumonia asociată îngrijirilor medicale specializate (PAÎM), care la rândul său include pneumoniile la pacienţii: internaţi de urgenţă în staţionar pentru mai mult de 2 zile în ultimele 90 de zile; din centrele de îngrijire sau cu spitalizări prelungite; cu antibioticoterapie intravenoasă recentă, chimioterapie sau îngrijiri ale plăgilor (ultimele 30 de zile până la infecţia curentă); pacienţii hemodializaţi [12,22].

Pneumoniile deasemenea pot fi clasificate după evoluţia bolii, severitatea decurgerii. Evoluţia pneumoniei se consideră acută până la 4 săptămâni, iar dacă depăşeşte acest termen - pneumonia se consideră de evoluţie trenantă (evident că această apreciere se poate face doar retrospectiv). De menţionat că unele forme etiologice de pneumonie (stafilococică, din micoplasmă, din clamidii, din *Klebsiella*, din legionelă) chiar sub cel mai adecvat tratament pot evolua peste 6-7 săptămâni.

Gravitatea evoluţiei pneumoniei (uşoară, de gravitate medie, gravă, extrem de gravă) se apreciază în funcţie de:

- gradul de impregnare infecţioasă cu posibile sindroame neurologice (stare soporoasă, psihoză, reacţie meningeana *etc.*);
- insuficienţa vasculară sau cardiovasculară (şoc toxicoseptic cu edem pulmonar nehemodinamic, colaps, astm cardiac);
- insuficienţa respiratoric (dispnee, cianoză, hipoxemie, tulburări ale metabolismului acido-bazic):
- prezenţa proceselor distructive pulmonare.

În *forma uşoară* semnele de intoxicaţie sunt uşoare sau lipsă, manifestările insuficienţei respiratorii sunt minime, semnele de activitate a procesului inflamator sunt slab evidenţiate.

Pneumonia *de gravitate medie* se caracterizează prin febră şi intoxicaţie moderată (cefalee, astenie), manifestări moderate ale insuficienţei respiratorii (îndeosebi la efort fizic), manifestări cardiovasculare ca tahicardia şi hipotensiunea.

În *forma gravă* semnele de intoxicaţie sunt pronunţate (adinamie), sunt prezente insuficienţa respiratorie, tulburările hemodinamice şi alte complicaţii, care însă nu prezintă pericol nemijlocit pentru viaţa pacientului (pleurezie para- sau metapneumonică, miocardită *etc*).

Pneumonia *extrem de gravă* se manifestă prin intoxicaţie foarte pronunţată cu posibile sindroame neurologice (stare soporoasă, psihoză acută, reacţie meningeană *etc.*), insuficienţă cardiovasculară acută recidivantă, insuficienţă respiratorie gravă cu hipoxemie şi tulburări ale metabolismului acido-bazic, procese pulmonare distructive.

***Bibliografie***


1. Anuarul statistic "Sănătatea publică în Moldova", Centrul Ştiinţifico-Practic Sănătate Publică şi Management Sanitar, anii 1994-2009.
2. Bartlett J.G. Management of Respiratory Tract Infections, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 1999, 198 p.
3. Botnaru V. Pneumonia extraspitalicească la adult: recomandări practice. Chişinău 2004, 67 p.
4. Botnaru V. Pneumoniile: ghid de practică medicală. Chişinău 1999, 98 p.
5. Centers for Diseases Control and Prevention. Death and percentage of total deaths for the 10 leading causes of death, by race: United States, 2000. National Vital Statistics Report, 2002;50:1-119.
6. Chanock R.M., Hayflick L., Barile M.F. Growth on artificial medium of agent associated with atypical pneumonia and its identification as a PPLO. Proc Natl Acad Sci USA 1962;48:41-49.
7. Clasificaţia internaţională a maladiilor (CIM) revizia a X-a O.M.S. Editura Medicală Bucureşti, 1993, vol.I, 1085 p.

8. Eaton M.D., Meikeljohn G., van Herick W. Studies on the etiology of primary atypcal pneumonia: a filterable agent transmissible to cotton rats, hamsters and chick embryons. J Exp Med 1944;79:649-653.
9. European Lung White Book, 2003. www.ersnet.org
10. File T.M. Community-acquired pneumonia. Lancet 2003;362:1991-2001.
11. Grayston J.T., Kuo C.C., Wang S.P., et al. A new Chlamydia psittaci strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. N Engl J Med 1986;315:161-168.
12. Guidelines for the management of adults with hospital-aquired, ventilator-associated and healthcare associated pneumonia. The official statement of the American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America Am J Respir Crit. Care Med 2005; 171:388-416.
13. Lim W.S., Baudouin S.V., George R.C., et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: update 2009 Thorax 2009;64:iii1-55.
14. Macfarlane J., Boswell T., Douglas G., et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hopital. Thorax 2001; 56(suppl 4):1-63.
15. Mandell L.A., Bartlett J.G., Dowell S.F., et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin.Infect Dis 2003; 37:1405-1433.
16. Mandell L.A., Marrie T.J., Grossman R.F., et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. Clin Inf Dis 2000;31:383-421.
17. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A., et al. Infections Diseases Society of America/ American Thoracic Society Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007;44: s27-72.
18. McDade J.E., Shepard C.C., Fraser D.W., et al. Legionnaires disease: isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease. N Engl J Med 1977;297:1197-1203.
19. Niederman M.S, Mandell L.A, Anzueto A, et al. American Thoracic Society Guide lines for the management of adults with community-acquired pneumonia Diagnosis, assessment of severity and initial antimicrobial therapy, prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1730-1754.
20. Peiris J.S.M., Lai S.T., Poon L., et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003;361:1312-1313.
21. Reimann H.A., An acute infection of the respiratory tract with atypical pneumonia. JAMA 1938;111:2377-2384.
22. Săndescu D., Noile ghiduri de management al pneumoniilor nosocomiale. Actualităţi în anestezie, terapie intensivă şi medicină de urgenţă (Timişoara) 2006;172-186.
23. Scadding J.G., Disseminated focal pneumonia. BMJ 1937;13:956-959.
24. WHO. Severe acute respiratory syndrome (SARS). Wkly Epidemiol Rec 2003;78: 86.
25. Чучалин А., Синопальников А., Страчунский Л. Пневмония. Москва, 2006. 464 с.
26. Чучалин А., Синопальников А. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. Москва, 2005. 198 с.

# Capitolul II
# ETIOPATOGENIE

## ASPECTELE ETIOLOGICE ALE PNEUMONIEI COMUNITARE

Deşi actualmente sunt cunoscuţi peste 100 agenţi patogeni potenţiali ai PC, doar un număr restrâns dintre ei este responsabil de marea majoritate a cazurilor [25].

Cel mai frecvent agent patogen al PC rămâne *Streptococcus pneumoniae* (pneumococul), care este responsabil de peste 30% de PC în toate grupurile de vârstă şi de aproximativ 2/3 dintre pneumoniile asociate cu bacteriemie [26]. Alţi agenţi patogeni (printre cei mai importanţi) sunt atipicii - *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Legionella* spp. Mai rar sunt evidenţiaţi *Haemophylus influenzae, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus*, virusurile respiratorii (gripa, paragripa, adenovirus, virusul respirator sinciţial, coronavirus), streptococi, enterobacterii Gram negative, *Chlamydophila psittaci, Coxiella burnetii, Pseudomonas aeruginosa*, anaerobi [4,26,32,39-41,44].

Ponderea fiecărui patogen în structura etiologică a PC este diferită în diverse studii funcţie de criteriile de includere (pacienţi trataţi la domiciliu sau spitalizaţi în secţia de profil general/SATI), vârsta pacienţilor, comorbidităţi şi, nu în ultimul rând, de zona geografică. Incidenţa patogenilor la fel variază şi în funcţie de metodele diagnostice utilizate, de modul de interpretare a rezultatelor. Deşi actualmente nu sunt dovezi că structura etiologică a PC s-ar fi schimbat mult în lume, nu se exclude că noi tulpini (ale microorganismelor identificate anterior sau microorganisme noi apărute) pe viitor pot avea implicaţii globale [25,38,39,55].

*Tabelul 2.1*

**CAUZELE MAI FRECVENTE ALE PNEUMONIEI COMUNITARE**

(date generalizate de File TMj, 2003)

| |
|---|
| ***Pacienţi trataţi la domiciliu*** |
| *Streptococcus pneumoniae* |
| *Mycoplasma pneumoniae* |
| *Haemophylus influenzae* |
| *Chlamydophila pneumoniae* |
| Virusuri respiratorii* (mai frecvent virusul gripei) |
| ***Pacienţi spitalizaţi*** |
| *Streptococcus pneumoniae* |
| *Mycoplasma pneumoniae* |
| *Chlamydophila pneumoniae* |
| *Haemophylus influenzae* |
| *Legionella* spp. |
| Virusuri respiratorii* |
| ***Pacienţi spitalizaţi în serviciul anestezie şi terapie intensivă (SATI)*** |
| *Streptococcus pneumoniae* |
| *Legionella* spp. |
| *Haemophylus influenzae* |
| BGN |
| *Staphylococcus aureus* |
| *Virusurile gripei A,B, paragripei, adenovirusul, VRS |

Pentru majoritatea infecţiilor respiratorii joase diagnosticul etiologic rămâne necunoscut. În studii rata diagnosticului etiologic stabilit variază de la 50% la 80%, iar în practică stabilirea diagnosticului microbiologic nu depăşeşte 10-25%. Acest fapt condiţionează dificultăţi la determinarea etiologiei reale a PC [7,22,25,27,48,55].

*S.pneumoniae*, coci Gram pozitivi, încă în era pre-antibiotică a fost evidenţiat ca şi agent cauzal al pneumoniilor în aproape 80% cazuri. Cercetările demonstrează că în ultimele decenii incidenţa pneumococului în etiologia PC scade, alcătuind 10-20%. Acest fapt este explicat atât prin sporirea ponderii altor patogeni, cât şi prin sensibilitatea joasă a metodelor diagnostice (de rutină) de evidenţiere a pneumococului [7,36,42,44]. Gleckman şi colegii consideră că una din problemele principale în evidenţierea pneumococului este obţinerea rezultatelor fals negative la examenul sputei, astfel că, pentru a estima ponderea reală a acestui patogen în etiologia PC, numărul de rezultate pozitive ale sputoculturii ar trebui să fie cel puţin dublat. Însămânţarea sputei nemijlocit la patul bolnavului, aplicarea metodei biologice, a reacţiei de umflare a capsulei pneumococului, determinarea în urină şi/sau în ser a antigenului polizaharidic pneumococic, precum şi aplicarea metodelor "agresive" de obţinere a secretului bronşic ar permite evidenţierea mai frecventă a pneumococului [29]. Totuşi, *S.pneumoniae* continuă să fie patogenul cel mai frecvent izolat, cu incidenţe maxime în studiile, în care a fost utilizat testul urinar [25,38,57].

*Tabelul 2.2*

**DATE ANAMNESTICE ŞI AGENŢI POTENŢIALI AI PNEUMONIEI**

| *Condiţiile apariţiei* | *Agenţi cauzali mai frecvenţi* |
|---|---|
| Etilism cronic | *S.pneumoniae*, anaerobii, BGN (mai frecvent *K.pneumoniae*), *Staphylococcus aureus* |
| Bronşită cronică/tabagism | *S.pneumoniae, H.influenzae, M.catarrhalis* |
| Diabet zaharat/insuficienţă renală cronică | *S.pneumoniae, Staphylococcus aureus* |
| Cavitate bucală nesanată/suspecţie de aspiraţie masivă (dereglări de conştienţă) | Anaerobii, BGN |
| Epidemii de gripă | *S.pneumoniae, Staph. aureus, H.influenzae*, virusul gripei |
| Bronşiectazii, fibroză chistică | *P.aeruginosa, Staph. aureus, Burkholderia cepacia* |
| Narcomani intravenoşi | *Staph. aureus*, anaerobii, *M.tuberculosis, S.pneumoniae* |
| Contact cu sistemele de condiţionare a aerului, sistemele de încălzire cu apă, piscine, jacuzzi | *Legionella* spp. |
| Epidemii de pneumonii în colective (elevi, militari) | *S.pneumoniae, M.pneumoniae, C.pneumoniae* |
| Contact cu iepuri | *Francisella tularensis* |
| Contact cu pisici, ovine | *Coxiella burnetii* |
| Contact cu păsări | *C.psittaci* |
| Bioterorism | Antrax, pestă, tularemie |
| HIV (iniţial) | *S.pneumoniae, H.influenzae, M.tuberculosis* |
| HIV tardiv ($CD_4$ sub 200 /*μl*) | *S.pneumoniae, H.influenzae, M.tuberculosis, Pneumocistis jiroveci, Cryptococcus, Histoplasma capsulatum, Aspergillus*, alte micobacterii, *P.aeruginosa* |
| Obstrucţie endobronşică | Anaerobii, *S.pneumoniae, H.influenzae, Staph. aureus* |
| Călătorie în statele de sud-vest ale SUA | *Coccidioides* spp. |
| Călătorie înThailanda sau în Asia de Sud-Est | *Burkholderia pseudomallei* |

*H.influenzae* şi *M.catarrhalis* au fost ignoraţi ca şi patogeni ai PC până la mijlocul anilor '70 ai secolului trecut. Majorarea speranţei de viaţă a persoanelor cu boli pulmonare cronice a condus la creşterea importanţei acestor microorganisme în structura etiologică a PC. Astfel, *Haemophilus influenzae*, bacili Gram negativi, sunt responsabili de 5-18% din pneumoniile la maturi (în special, la fumători şi la cei cu bronşită cronică obstructivă). În producerea pneumoniilor rolul principal îl deţin tulpinile necapsulate, serologic netipabile. *H.influenzae* serotip b cauzează infecţii generalizate - meningită [34,60].

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, coco-bacili Gram negativi, cauzează doar 1-2% din pneumonii, de regulă, la bolnavii cu BPOC [34,60].

Agenţii "atipici" sunt relataţi frecvent printre cauzele PC în multiple studii. Semnificaţia clinică a acestor patogeni (cu excepţia *Legionella* spp.) nu este clară definitiv, fapt determinat în special de inaccesibilitatea testelor rapide, standardizate de diagnostic etiologic [24,25]. Deşi pneumococul este încă considerat "agentul numărul 1", tot mai mulţi autori relatează că ponderea "atipicilor" - *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* şi *Legionella pn.* - este în creştere, alcătuind 6-20% la pacienţi ambulatori şi peste 40% la cei spitalizaţi [1,3,8-10,14,23,35,43,58]. Un studiu retrospectiv observaţional mai recent, care a analizat datele obţinute prin cercetări în 21 ţări şi care a inclus 4337 pacienţi, a demonstrat că atipicii produc 22% din PC (PC în care au fost identificaţi agenţii patogeni, fapt care ne face să credem că atipicii sunt mult mai frecvenţi în etiologia PC decât se estima anterior). Incidenţa atipicilor este aproape similară în diferite regiuni ale lumii [2].

Ponderea *M.pneumoniae* variază considerabil în dependenţă de sezon şi de factorii geografici. Tradiţional se considera că micoplasma este responsabilă de PC tratate la domiciliu (PC cu evoluţie uşoară la tineri) [5]. Însă un grup de autori (Marston şi colegii, 1997) a schimbat radical acest concept, evidenţiind sporirea incidenţei micoplasmei şi a clamidiei la bolnavii cu PC odată cu avansarea în vârstă [44]. La vârstnici micoplasma şi clamidia provoacă PC severe, până la necesitatea ventilaţiei asistate. Comorbidităţile sporesc riscul PC cu atipici. Printre cei cu risc înalt de a contracta PC prin atipici sunt şi copiii [14,15,51,53].

*Legionella* este considerată o cauză frecventă a PC severe, fiind plasată deseori pe locul II după pneumococ [54,61]. Cel mai frecvent este raportată *Legionella pneumophila* serogrup 1 (în special în Europa şi America - în circa 80-90% cazuri) şi doar în 46% în Australia şi Noua Zeelandă, unde deseori se evidenţiază *Legionella longbeachae* - în 30% [65]. Incidenţa legionelei este subestimată: multe specii şi serogrupuri ale acestui gen nu pot fi identificate prin testele microbiologice contemporane. Prin urmare, rolul legionelei în PC nonseveră (uşoară şi de gravitate medie) actualmente este discutabil. Variaţiile considerabile în prevalenţa legionelei observate chiar în aceeaşi localitate, dar în diferit timp, sugerează că infecţia cauzată de acest microorganism ar purta un caracter sezonier şi epidemic. Se observă o creştere

certă a ponderii *Legionella pn.* la pacienţii spitalizaţi cu pneumonii, explicată prin implimentarea în practica medicală a metodelor noi de depistare a antigenului solubil urinar al legionelei [54].

Este recunoscut că în circa 15% cazuri PC este provocată de asociaţii microbiene (***infecţii mixte***), care pot include câteva bacterii, bacterii şi virusuri, bacterii şi agenţi atipici. Deseori, până în 40%-60%, atipicii sunt evidenţiaţi ca şi componentă a infecţiilor mixte, de rând cu implicarea patogenilor tradiţionali (*S.pneumoniae, H.influenzae* şi *M.catarrhalis*) [4,39-41,50].

În infecţiile mixte rolul agenţilor atipici rămâne controversat: frecvenţa depistării acestor microorganisme depinde de criteriile şi de metodele diagnostice utilizate.

De asemenea nu este cert dacă atipicii produc boala simultan cu bacteriile sau predispun către suprainfecţia bacteriană secundară (au fost comunicări că infecţiile cu *C.pneumoniae*, la fel ca şi cele cu virusul gripei A, pot fi urmate de o infecţie secundară cu pneumococ) [23]. Studiile care susţin prezenţa agenţilor atipici au fost realizate cu metode serologice, majoritatea documentând creşterea titrelor anticorpilor de 4 ori (mai rar concluziile erau bazate pe aprecierea nivelului înalt al titrului "acut") [33,44,48]. Se poate afirma că identificarea unui agent patogen nu trebuie să excludă testele de identificare a altor patogeni potenţiali, în special atunci, când PC nu răspunde la tratament [25].

Deşi rolul *Staphylococcus aureus* ca şi patogen este subiectul unui şir de dispute (probabilitate înaltă de rezultate fals pozitive ale sputoculturilor), acesta este considerat agent cauzal al PC în 3-10% cazuri. Incidenţa PC prin *Staphylococcus aureus* creşte în timpul epidemiilor de gripă. La persoanele mature, anterior sănătoase, PC prin *Staphylococcus aureus* se întâlneşte sporadic, riscul îmbolnăvirii fiind mult mai mare la vârstnici, la taraţi, bolnavii multispitalizaţi, după intervenţii chirurgicale, la persoanele ce administrează injecţii (diabetici, narcomani, dializaţi). În "sezonul gripal" creşte şi riscul pneumoniilor prin tulpinile MRSA (*meticillin resistant Staphylococcus aureus*), anterior întâlnite doar în condiţiile de spital [13,19,30].

Bacteriile Gram negative rar se întâlnesc în flora normală a căilor respiratorii superioare la adulţii sănătoşi. Frecvenţa depistării lor sporeşte la vârstnici şi la persoanele cu afecţiuni cronice şi cu factori predispozanţi - vârste extreme, alcoolism, subnutriţie, antibioterapie precedentă. Pneumoniile cu BGN ajung să constituie până la 4-12% din PC. *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* (extrem de rar alţi reprezentanţi ai familiei *Enterobacteriaceae*) cauzează sub 5% din pneumoniile comunitare, de regulă, la bolnavii cu patologie asociată: DZ, insuficienţă cardiacă congestivă, insuficienţă renală, insuficienţă hepatică *etc.* Bacilul piocianic (*Pseudomonas aeruginosa*) este agentul cauzal al PC în 2-4% cazuri [5,55,60].

Bacteriile anaerobe sunt agenţii patogeni cu predilecţie ai pneumoniei prin aspiraţie, abcesului pulmonar şi empiemului pleural. Totuşi, rolul anaerobilor printre cauzele PC nu trebuie subestimat. Studiile axate pe evidenţierea agenţilor anaerobi

(prelevarea invazivă a secreţiilor bronşice) la pacienţii cu PC au depistat flora anaerobă în 20-30% cazuri. Bacteriile anaerobe pot fi cauza unui număr mare de pneumonii "misterioase", când agentul cauzal nu este identificat prin metode diagnostice de rutină [5].

Virusurile provoacă 2-15% din PC, iar în perioada epidemiilor frecvenţa pneumoniilor virale poate creşte până la 30%. Mai frecvent este vorba de virusul gripei, mai rar - de virusurile paragripei, sinciţial respirator şi de adenovirusuri. Din păcate, în acest domeniu sunt realizate puţine studii, iar metodele diagnostice existente sunt puţin sensibile. Pneumonia bacteriană secundară este cauzată de microorganismele care colonizează căile respiratorii superioare şi invadează arborele traheobronşic afectat de virus: *S.pneumoniae, Staphylococcus aureus, H.influenzae, M.catarrhalis, S.pyogenes, K.pneumoniae* [5,17,31,55].

Alte specii de streptococ - de exemplu streptococul beta hemolitic de grup A (*S.pyogenes*) şi, mai rar, alfa hemolitic (*S.viridans*) - produc doar 1% din PC la persoanele anterior sănătoase. Pe când la vârstnici şi taraţi (în special, cu boli neurologice şi afecţiuni ale esofagului) ponderea lor poate creşte până la 5-12%. PC prin *S.pyogenes* mai pot fi înregistrate în timpul epidemiilor regionale de infecţii cu streptococi de grup A, în legătură cu apariţia unui nou tip M-antigenic.

Streptococii de grup B, fiind saprofiţi, practic nu cauzează pneumonii la persoanele imunocompetente. Aceste microorganisme conduc la infecţii severe la pacienţii cu diabet zaharat, boli cronice, neoplazii. De asemenea ei determină infecţii nosocomiale severe (stări septice şi meningită) în serviciul neonatologic [16,47].

Mai rar PC poate fi cauzată de *Pneumocystis jiroveci, Chlamydophila psittaci, Coxiella burnetii* (unii autori termenul de microorganism "atipic" îl atribuie şi pentru *Coxiella burnetii* [25,37]), *Cryptococcus neoformans*, iar în zonele geografice endemice - de fungi endemici (*Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis*).

Manifestările clinice, datele anamnestice şi tabloul radiologic nu pot fi recomandate ca şi criterii sigure pentru stabilirea unui diagnostic etiologic al pneumoniei, dar ele pot facilita presupunerea agentului etiologic (*tabelul 2.2*).

## PATOGENIA PNEUMONIILOR

Pătrunderea agenţilor infecţioşi la nivelul plămânului poate avea loc prin:
- aspiraţia secreţiilor oronazofaringiene;
- aspiraţia unui corp străin (alimente, mase vomitive *etc.*);
- inhalarea microorganismelor cu aerul respirat;
- diseminarea hematogenă a germenilor din focarele extrapulmonare în cursul bacteriemiilor sau septicemiilor (spre exemplu, în endocardita inimii drepte sau în tromboflebita supurată a venelor bazinului mic);

- răspândirea nemijlocită a infecţiei din ţesuturile adiacente afectate (spre exemplu, în abcesul hepatic) sau în rezultatul infectării directe (plagă infectată a cutiei toracice).

Actualmente este clar stabilit că principala cale de infectare a porţiunilor respiratorii ale ţesutului pulmonar o constituie *microaspiraţia conţinutului orofaringian*, atât în pneumoniile contractate în afara spitalului, cât şi în cele nosocomiale.

De menţionat că microaspiraţia secreţiilor orofaringiene este un fenomen fiziologic observat în timpul somnului la circa 70% din indivizii sănătoşi. Prin acţiunea mecanismelor de protecţie pulmonară (*tabelul 2.4*) secretul infectat este evacuat rapid din căile respiratorii inferioare.

Scăderea capacităţii de epurare a arborelui bronşic - spre exemplu, în viroza respiratorie, când scade activitatea mucociliară a epiteliului bronşic şi se micşorează activitatea fagocitară a macrofagelor alveolare - creează condiţii favorabile pentru dezvoltarea pneumoniei.

*Inhalarea* microorganismelor cu aerul respirat este o cale mult mai rară în apariţia pneumoniilor. Ea este principala cale în infectarea cu:

- germeni strict patogeni (spre exemplu pesta);

- germeni capabili să producă inflamaţia chiar dacă un număr foarte redus de microorganisme (până şi o singură bacterie) nimereşte în alveole (exemplu: *Mycobacterium tuberculosis*);

- germeni adaptaţi la condiţiile speciale ale mediului şi care se află în număr

*Tabelul 2.3*

**FACTORII FAVORIZANŢI AI PNEUMONIILOR**

| |
|---|
| Fumatul |
| Poluarea atmosferică |
| Consumul de alcool |
| Frigul (vasoconstricţia mucoasei arborelui bronşic) |
| Viroze respiratorii |
| Modificarea florei rinonazofaringiene la bolnavii spitalizaţi (în special sub tratament cu antibiotice şi la ventilaţie asistată) |
| Staza pulmonară |
| Hipoxia alveolară |
| Obstrucţia bronşică |
| Ciroza hepatică |
| Diabetul zaharat |
| Insuficienţa renală |
| Neoplaziile |
| Caşexia |
| Tulburările de conştienţă |
| SIDA |
| Alte stări cu imunitate compromisă (limfoame, splenectomie, sindrom nefrotic *etc.*) |
| Medicaţie imunosupresivă (corticosteroizi, citostatice *etc.*) |

*Tabelul 2.4*

**MECANISMELE DE APĂRARE PULMONARĂ**

| |
|---|
| ***Mecanice*** |
| Pasajul nazal tortuos |
| Perii nazali |
| Strănutul |
| Tusea |
| Activitatea mucociliară |
| ***Secretorii*** |
| Mucus |
| Imunoglobuline secretorii (IgA) |
| Imunoglobuline serice |
| Lizozim |
| Surfactant |
| Interferon |
| Complement |
| ***Celulare*** |
| Macrofage alveolare |
| Neutrofile |
| Monocite |
| Răspunsuri mediate celular (celule T) |
| Citotoxicitate directă și limfokine |

foarte mare în anumite spații (spre exemplu, *Legionella* în sistemele de condiționare a aerului).

Microorganismele capabile să se transmită pe calea aeriană pot produce epidemii atunci când nimeresc în grupuri de persoane susceptibile, exemplu clasic în acest sens este legioneloza.

Și mai rar se întâlnește *răspândirea nemijlocită a infecției* spre pulmoni *din țesuturile adiacente* afectate sau infectarea directă. De regulă, tabloul clinic este predominat de semnele de afectare a organului (țesutului) primar, manifestările pneumoniei rămânând pe planul doi sau chiar neobservate.

Reieșind din predominanța microaspirațiilor cu secret orofaringian în patogenia pneumoniilor, se poate conchide dependența strânsă a etiologiei pneumoniilor de flora căilor respiratorii superioare. Iar faptul că flora căilor respiratorii superioare este dependentă de mediul, în care se află individul, de vârsta lui, de starea generală a sănătății a fost folosit pentru prognozarea etiologiei pneumoniilor.

Prioritatea factorului etiologic nu trebuie să conducă la neglijarea terenului pe care a apărut pneumonia, a momentelor care au contribuit la învingerea de către microorganism a mecanismelor de apărare pulmonară (*tabelul 2.4*).

## ASPECTE MOLECULARE ALE PATOGENIEI

***Primul nivel de protecție pulmonară*** (la nivelul parenchimului pulmonar). Contra microorganismelor sunt proteinele surfactantului (active împotriva stafilococilor, unor bacterii Gram negative, fungilor) și celulele "santinelă" - macrofagele alveolare și celulele dendritice. Aceste celule sunt foarte bine echipate cu receptori de recunoaștere (PRR - *pattern-recognition receptors*) și sunt situate anatomic ca să întâlnească și să lupte cu microbii în căile aeriene.

Depistarea și recunoașterea microorganismului este o condiție pentru inițierea inflamației în pulmonul infectat. Recunoașterea este realizată de un sistem de recunoaștere (PRR), sistem deservit de diverși receptori, care recunosc anumite molecule ale germenilor patogeni, molecule care nu se găsesc în celulele organismelor superioare (PAMPs - *pathogen associated molecule patterns*) sau molecule din interiorul organismului, dar care semnalizează despre deteriorări serioase ale acestuia (DAMPs - *danger associated molecule patterns*).

Cei mai cunoscuți receptori dintre PRR sunt: TLR (*toll-like receptors*) ce permit recunoașterea germenilor la nivelul membranelor celulare; receptorii citoplasmatici NOD 1 și 2 (*nucleotide binding oligodimerisation proteins*) ce detectează peptidoglicanii din citozol și NAIP 3 (*neuronal apoptosis-inhibiting protein*). TLR reprezintă prima stație, care detectează invazia germenilor și declanșează activarea răspunsului imun înnăscut. Până în prezent au fost identificate 13 variante de TLR, dintre care 10 la om.

Fiecare germene exprimă pe suprafața sa o varietate de molecule tip PAMP ce pot activa diferiți PRR, de obicei, mai mulți receptori TLR. După activarea TLR urmează un lanț de semnalizare intracelulară, care numără proteine de tip adaptor, ce vor induce stimularea transcrierii unei multitudini de gene inflamatorii (molecule responsabile de adeziune, chemokine, factori de stimulare a coloniilor și alte citokine, factori de reglare a interferonului), în acest fel conducând la inițierea răspunsului imun și recrutării neutrofilelor.

*Macrofagele alveolare* sunt celule mobile, care patrulează suprafața alveolară. Pot înlătura și digera agenți patogeni inhalați, precum și materiale relativ inerte. Sunt celulele ce semnalează despre infecția pulmonară și la alte celule implicate în răspunsul imun.

*Celulele dendritice* sunt răspândite în tot tractul respirator. Cele situate în stratul epitelial al arborelui bronșic ajung până în secretul respirator din lumen. Aici dendrocitele pot ingera particule transportate de escalatorul mucociliar dinspre alveole spre laringe. În rezultatul pătrunderii agenților patogeni în pulmoni sporește numărul de celule dendritice (originare din măduva osoasă), care vor migra spre pulmoni, în parenchim și în ganglionii limfatici. Celulele dendritice sunt foarte importante în prezentarea antigenilor. PRR de pe suprafață le permite depistarea virușilor și producerea sporită de interferoni.

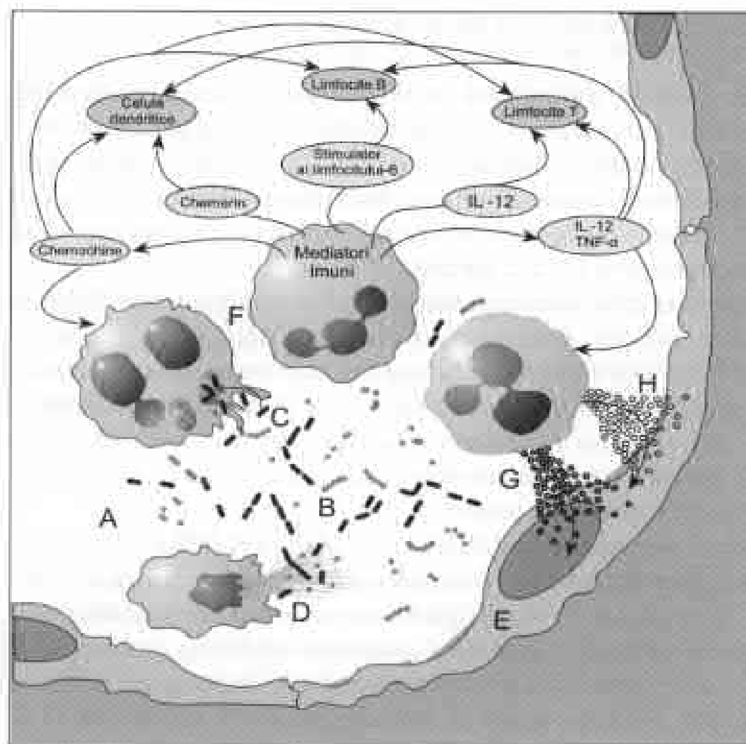



*Figura 2.1*

Rolul neutrofilelor în infecțiile pulmonare.

Neutrofilele sunt celule efectoare ale sistemului imun, care distrug microorganismele patogene prin fagocitoză sau NETs (*neutrophyl extracelular traps*). În plus, neutrofilele secretă o serie de mediatori imuni, cu acțiune asupra altor celule ale sistemului imun înnăscut și sistemului imun dobândit.

În același timp neutrofilele, eleminând proteaze și radicali liberi, se fac responsabile de leziunea și digestia matricei celulare.

A - spațiul intraalveolar, B - microorganisme, C - fagocitoza, D- NETs, E - alveolocit tip I, F - neutrofile, G - radicali liberi, H - proteaze.

Macrofagele alveolare și celulele dendritice nu sunt capabile să înlăture definitiv microorganismele patogene, în schimb sunt foarte importante în recunoașterea lor și transmiterea informației despre acestea celulelor epiteliale și limfocitelor, care la rândul său, vor recruta neutrofilele, realizatorii imunității înnăscute.

*Bariera epitelială* între mediul extern (aerul și particulele din el, inclusiv microorganismele) și mediul intern al organismului este o interfață critică pentru transferul de informație, care va determina recrutarea neutrofilelor.

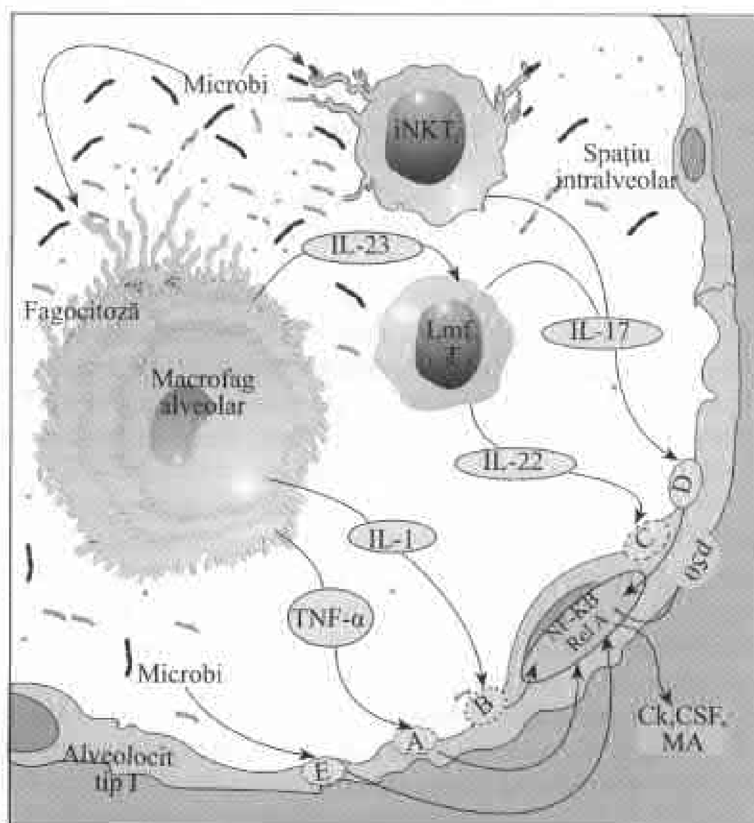



*Figura 2.2*

Rolul epiteliului alveolar în infecțiile pulmonare.

Activarea celulelor epiteliului alveolar determină expresia pe suprafața acestora a moleculelor de recrutare a neutrofilelor. Recunoașterea unor microorganisme de către celulele epiteliului alveolar se realizează direct prin receptorii de suprafață PPRs (*pattern-recognition receptors*).

Macrofagele alveolare recunosc microorganismele și activează epiteliul alveolar fie direct, fie prin intermediul limfocitelor T. Agenții patogeni sunt detectați și de iNKT (*invariant natural killer T*), care de asemenea contribuie la activarea alveolocitelor. Activarea pe multiple căi a celulelor epiteliului alveolar determină transcripția unui factor nuclear (NF-kB) cu RelA responsabil de inducerea și p50 responsabil pentru reglarea și expresia de mediatori proinflamatori ca, chemokinele neutrofilelor, factorii de stimulare a coloniilor și molecule de adeziune.

A - receptor TNF-α; B - receptor IL1; C - receptor IL 22; D - receptor IL-17; Ck - chemokine; CSF - factorul stimulator al coloniilor; E - PPR; MA - molecule de adeziune.

Celulele epiteliale pot fi activate:

- direct de către unele microorganisme: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*;
- de către celulele "santinelă", prin intermediul TNF-α, IL-1 (de exemplu, în pneumonia pneumococică);

- prin intermediul citokinelor limfocitare. Astfel IL-17 şi IL-22 (produse de celulele T) activează celulele epiteliale, care vor exprima chemokine şi CSF (*colony-stimulating factors*). Macrofagele alveolare, prin intermediul IL-23, la fel pot stimula secreţia IL-17 şi IL-22 de către celulele T.

***Al doilea nivel de protecţie pulmonară*** este inflamaţia, realizată în special de neutrofile. Inflamaţia acută subînţelege acumularea neutrofilelor şi exsudarea plasmei în focarul inflamator.

În capilarele pulmonare sângele este despărţit de spaţiul alveolar prin membrana alveolocapilară - cea mai subţire barieră dintre sânge şi mediul înconjurător, cu grosimea de până la 1 $\mu m$. În capilarele pulmonare numărul de neutrofile este de circa 50 ori mai mare comparativ cu alte vase sangvine (fapt ce rezultă din particularităţile geometrice şi biofizice ale acestor capilare), formând o barieră de protecţie din neutrofile, gata să răspundă prompt la necesitate.

În pneumonii neutrofilele migrează din capilare în spaţiul alveolar. Migrarea neutrofilelor în spaţiul alveolar (direct în focarul de inflamaţie) este rezultatul unui proces complex mediat de citokine, cu participarea celulelor endoteliale, moleculelor de adeziune, alveolocitelor şi monocitelor. Moleculele de adeziune induse de pneumocite realizează tracţiunea şi transmiterea semnalelor neutrofilelor. Chemokinele stimulează chemotaxisul şi influenţează direcţia mişcării neutrofilelor. Factorii de stimulare a coloniilor conduc la proliferarea şi eliberarea neutrofilelor din măduva osoasă.

Fagocitând microbii, neutrofilele îi distrug prin intermediul:

- speciilor de oxigen reactiv;
- proteinelor antimicrobiene (de exemplu lactoferina, proteinele bactericide ce sporesc permeabilitatea peretelului celular);
- enzime (proteaze, elastaza).

Actualmente este descris şi un alt mecanism al neutrofilelor: de distrugere microbiană extracelulară - "capcana" extracelulară (NET - *neutrophil extracellular trap*) - o plasă (aruncată de neutrofile pe bacteriile extracelulare) compusă din cromatină şi care conţine proteine antimicrobiene. Nu este clar definitiv dacă acest mecanism este eficient în apărarea contra microorganismelor mobile şi în condiţiile lichidelor dinamice din căile aeriene.

În procesul inflamaţiei, de rând cu neutrofilele, sunt implicate şi multiple proteine plasmatice - anticorpii, proteina C-reactivă, pentraxina-3. Acestea sunt importante în apărarea pulmonară antimicrobiană prin proprietăţile de opsonizare, efectele bactericide şi bacteriostatice.

Neutrofilele secretă TNF-α, IL-1, chemokine, chemerin (conduce la recrutarea şi activarea celulelor dendritice), stimulator de limfocite B, citokine (IL-12) activatoare de celule T.

***Al treilea nivel de protecție pulmonară*** este răspunsul imun specific. El este îndreptat în special contra microorganismelor virulente, bacteriilor incapsulate, virușilor și microorganismelor intracelulare, care supraviețuiesc în macrofagele alveolare (spre exemplu, micobacteria tuberculozei).

Are loc activarea limfocitelor T de către macrofagele alveolare, celulele dendritice. Este esențială activarea ambelor populații de limfocite T - $CD_4$ și $CD_8$. Limfocitele $CD_4$ contribuie la reglarea, proliferarea și diferențierea limfocitelor B. După migrarea din măduva osoasă, limfocitele B se vor diferenția în pulmoni în plasmocite mature producătoare de anticorpi. Anticorpii trec în alveole, activează complementul și contribuie la neutralizarea patogenilor și toxinelor acestora, au rol de opsonine pentru asigurarea recunoașterii și ingerării patogenilor extracelulari de către macrofage [46].

Inflamația, bineînțeles, este un mecanism esențial al imunității înnăscute în apărarea organismului. Însă, în același timp, inflamația poate determina injuria pulmonară. Produsele neutrofilelor, destinate distrugerii microbiene, pot distruge și celulele gazdei. Prin urmare, în organismul uman există și mecanisme, care mențin inflamația în limitele unei reacții de apărare. Aceste mecanisme sunt mai puțin cunoscute, însă se consideră că sunt rezultatul interferențelor de semnale ale PRR macrofagelor alveolare, celulelor epiteliale și dendritice. De exemplu, un efect protector demonstrează IL-10, IL-6, prostaciclina $PgI_2$.

Mecanismele generării și reglării inflamației acute bineînțeles pot varia în funcție de deficiența sau polimorfismul genelor responsabile de factorii pro- și antiinflamatori. Este cert că susceptibilitatea genetică către infecții (obiectivul cercetărilor contemporane) este mult mai frecventă, decât se cunoaște actualmente. Se încearcă a demonstra asocierea dintre polimorfismul genetic al IL-10 și severitatea răspunsului inflamator sistemic (SIRS) asociat pneumoniei comunitare. La fel, nivelul de IL-10 corelează cu severitatea pneumoniei [28].

Rolul geneticii în evoluția pneumoniei nu se limitează doar la severitatea evoluției bolii și riscul de deces. Genotipul poate determina predispoziția contractării pneumoniei, precum influențează și incidența diferitor manifestări specifice bolii [64].

***Bibliografie***


1. Almirall J., Morato L., Riera F., et al. Incidence of community-acquired pneumonia and *Chlamydia pneumoniae* infection: a prospective multicenter study. Eur Respir J 1993; 6:14-18.
2. Arnold F.W., Summersgill J.T., La Joie A.S., et al. A worldwide perspective of atypical pathogens in community acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:1086-1093.
3. Aubertin J., Dabis F., Fleurette J., et al. Prevalence of legionellosis among adults: a study of community-acquired pneumonia in France. Infection 1987;15:328-331.

4. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A., et al. Practice guidelines for the manage ment of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000;31:347-382.
5. Bartlett J.G., Mundy L. Current concepts: community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1995;333:1618-1624.
6. Bartlett J.G., Management of Respiratory Tract Infections, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 1999, 198 p.
7. Bates J.H., Campbell G.D., Barron AL., et al. Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. Chest 1992;101:1005-1012.
8. Bochud P.Y., Moser F., Erard P., et al. Community-acquired pneumonia. A prospec tive outpatient study. Medicine (Baltimore) 2001;80:75-87.
9. Bohte R., van Furth R., van den Brock PJ. Aetiology of community-acquired pnemonia: a prospective study among adults requiring admission to hospital. Thorax 1995;50:543-547.
10. Boldur I., Hoffmann S., Kazak R., et al. Legionellosis in Israel - a view of the situation. Harefuah 1999;136:257-261.
11. Botnaru V. Pneumonia extraspitalicească la adult: recomandări practice Chişinău, 2004, 67 p.
12. Botnaru V. Pneumoniile: ghid de practică medicală. Chişinău, 1999, 98 p.
13. Center for Disease Control. Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associated with influenza - Louisiana and Georgia, december 2006-january 2007. Morb Mortal Wkly Rep 2007;56:325-329.
14. Chaudhry R., Nazima N., Dhawan B., et al. Prevalence of *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumonia* in children with community-acquired pneumonia. Indian J Pediatr 1998;65:717-721.
15. Cosentini R., Blasi F., Raccanelli R. Severe community-acquired pneumonia: a possible role for *Chlamydia pneumonia*. Respiration 1996;63:61-65.
16. Cunningham M.W. Pathogenesis of group A streptococcal infections. Clinical Microb Rev 2000;13:470-511.
17. De Roux A., Marcos M.A., Garsia E., et al. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. Chest 2004;125:1343-1351.
18. Dowell S.F., Anderson L.J., Gary HE Jr., et al. *Respiratory syncytial virus* is an important cause of community-acquired lower respiratory infection among hospitalized adults. J Infect Dis 1996;174:456-462.
19. Durrington H.J., Summers C. Recent changes in the management of community acquired pneumonia in adults. BMJ 2008;336:1429-1433.
20. El Solh A.A., Sikka P., Ramadan F., et al. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:645-651.
21. Falguera M., Sacristan O., Nogues A, et al. Non-severe community-acquired pneumonia: correlation between cause and severity or comorbidity. Arch Int Med 2001;161:1866-1887.
22. Fang G.D., Fine M., Orloff J., et al. New and emerging etiologies for communit acquired pneumonia with implication for therapy; a prospective multicenter study of 359 cases. Medicine (Baltimore) 1990;69:307.

23. File T.M. Jr. Plouffe J.F. Jr. Breiman R.F., et al. Clinical characteristics of *Chlamydia pneumoniae* infection as the sole cause of community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 1999;29:426-428.
24. File T.M., Tan J.S., Plouffe J.F. The role of atypical pathogens: *Mycoplasma pne moniae, Chlamydia pneumoniae* and *Legionella pneumophilla* in respiratory infec tion. Infect Dis Clin North Am 1998;12:569-592.
25. File T.M. Community-acquired pneumonia. Lancet 2003;362:1991-2001.
26. Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A., et al. Prognosis and outcomes of patients with
community-acquired pneumonia: a metaanalysis. JAMA 1996;275:134-141.
27. Fine M.J., Stone RA., Singer DE., et al. Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) cohort study. Arch Intern Med 1999;159:970-980.
28. Gallagher P.M., Lowe G., Fitzgerald T., et al. Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community-acquired pneumonia. Thorax 2003;58:154-156.
29. Gleckman R., De Vita J., Hibert D., et al. Sputum gram stain assessment in comunity acquired bacteremic pneumonia. J Clin Microbiol 1988;26:846-849.
30. Hageman J.C., Uyeki TM., Francis JS., et al. Severe community-acquired pnemonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003-2004 influenza season. Emerg Infect Dis 2006;12:894-899.
31. Johnstone J., Majumdar S.R., Fox J.D., Marrie T.J. Viral infection in adults hospital ized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and presentation Chest 2008;134(6):1141-1148.
32. Jokinen C., Heiskanen L., Juvonen H., et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia in the adult population of four municipalities in eastern Finland Clin Inf Dis 2001;15:1141-1154.
33. Kauppinen M.T., Saikku P., Kujala P., et al. Clinical picture of *Chlamydia pneu moniae* requiring hospital treatment: a comparision between chlamydial and pneu mococal pneumonia. Thorax 1996;51:185-189.
34. Levy M., Dromer F., Brion N., et al. Community-acquired pneumonia: importance of initial noninvasive bacteriologic and radiographic investigations. Chest 1988;93:43-48.
35. Lieberman D., Porath A. Seasonal variation in community-acquired pneumonia. Eur Respir J 1996;9:2630-2634.
36. Lim I., Shaw D.R., Stanley D.P., et al. A prospective hospital study of aetiology of community-acquired pneumonia. Med J Aust 1989;151:87-93.
37. Lim W.S., Baudouin S.V., George R.C., et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. Thorax 2009;64:III1-55.
38. Lim W.S., Macfarlane J.T., Boswell T.C., et al. Study of community-acquired pneu monia aetiology in adults admitted to hospital: implications for management guid lines. Thorax 2001;56:296-301.

39. Macfarlane J., Boswell T., Douglas G., et al. British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults admitted to hospital. Thorax 2001;56 (suppl):1-63.
40. Mandell L.A., Bartlett J.G., Dowell S.F., et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis 2003;37:1405-1433.
41. Mandell L.A., Marrie T.J., Grossman R.F., et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. Clin Inf Dis 2000;31:383-421.
42. Marrie T.J., Durant H., Yates L. Community-acquired pneumonia recquiring hospitalization: a 5 year prospective study. Rev Infect Dis 1989;11:586-599.
43. Marrie T.J, Peeling R.W, Fine M.J, et al. Ambulatory patients with community acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. Am J Med 1996;101:508-515.
44. Marston B.J., Plouffe J.F., File T.M., et al. Incidence of community-acquired pneumo nia requiring hospitalization: results of a population-based active surveillance study in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incindece Study Group. Arch Intern Med 1997;157:1709-1718.
45. Marx A., Gary H.E Jr., Marston B.J., et al. Parainfluenza virus infection among adults hospitalized for lower respiratory tract infection. Clin Inf Dis 1999;29:134-141.
46. Mizgerd J.P. Mechanisms of disease. Acute lower respiratory tract infection. N Engl J Med 2008;358:716-727.
47. Muller M.P., Low DE., Green KA., et al. Clinical and epidemiologic features of group A streptococcal pneumonia in Ontario, Canada. Arch Intern Med 2003;163:467-472.
48. Mundy L.M., Auwaerter P.G., Oldach D., et al. Community-acquired pneumonia: impact of immune status. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1309-1314.
49. Neill A.M., Martin I.R., Weir R., et al. Community-acquired pneumonia:aetiology and usefulness of severity criteria on admission. Thorax 1996;51:1010-1016.
50. Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A., et al. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity and initial antimicrobial therapy, prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1730-1754.
51. Pacheco A., Gonzales S.J., Aroneena C., et al. Community-acquired pneumonia caused by *Chlamydia pneumonia* strain TWAR in chronic cardiopulmonary disease in the elderly. Respiration 1991;58:316-320.
52. Peiris J.S.M., Lai S.T., Poon L.L.M., et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003;361:1312-1313.

53. Riquelme R., Torres A., El Ebiary M., et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: a multivariate analysis of risk and prognosis factors. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1450-1455.
54. Roig J., Rello J. Legionnaires' disease: a rational approach to therapy. J Antimicrob Chemother 2003;51:1119-1129.
55. Ruiz M., Ewig S., Marcos M.A., et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:397 - 405.
56. Ruiz-Gonzalez A., Falguera M., Nogues A., et al. Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. Am J Med 1999;106:385-390.
57. Scott J.A., Hall A.J., Muyodi C., et al. Aetiology, outcome and risk factors for mor tality among adults with acute pneumonia in Kenya. Lancet 2000;355:1225-1230.
58. Sopena N., Sabria-Leal M., Pedro-Botet ML., et al. Comparative study of the clini cal presentation of legionella pneumonia and other community-acquired pneumo nias. Chest 1998;113:1195-2000.
59. Steinhoff D., Lode H, Ruckdeschel G., et al. *Chlamydia pneumoniae* as a cause of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Berlin. Clin Infect Dis 1996;22:958-964.
60. Torres A., Dorca J., Zalacain R., et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1456-1461.
61. Vergis E.N., Akbas E., Yu V.L. *Legionella* as a cause of severe pneumonia. Seminars in Respir Crit Care Med 2000;21:295-304.
62. Woodhead M., Arrowsmith J., Chamberlain-Webber R, et al. The value of routine microbial investigation in community-acquired pneumonia. Respir Med 1991;85:313-317.
63. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. Eur Respir J 2002;36:suppl.20s-27s.
64. Wunderink R.G., Waterer G.W. Genetics of community-acquired pneumonia. Semin Respir Crit Care Med 2005;26:553-562
65. Yu V.L., Plouffe J.F., Pastoris M.C., et al. Distribution of *Legionella* species and serogroups isolated by culture in patients with sporadic community-acquired legionellosis: an international collaborative survey. J Infect Dis 2002;186:127-128.
66. Чучалин А., Синопальников А., Страчунский ЛС. Пневмония. Москва, 2006, 464 с.
67. Чучалин А., Синопальников А. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. Москва, 2005, 198 с.

# Capitolul III
# MORFOPATOLOGIE

Pneumoniile pot prezenta câteva *pattern*-uri morfologice.

În *pneumonia lobară* (pneumonie franc lobară, pneumonie crupoasă, pleuropneumonie) consolidarea interesează unul sau mai mulți lobi pulmonari (sau mai multe segmente), fiind clar delimitată de pleură (scizură). Microscopic prezintă o alveolită exsudativă fibrinoasă cu o evoluție stadială. Este produsă de pneumococ. Pleura este neapărat implicată în procesul patologic.

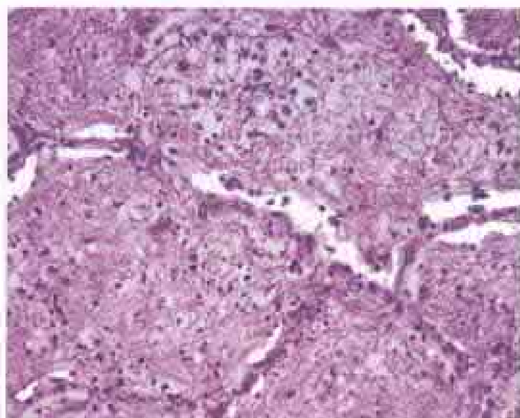


*Figura 3.1*
Pneumonie lobară, exsudat predominant fibrinos. Colorație hematoxilină-eozină, ×70.
(Colecția doctor conferențiar Mihailov V.)

*Bronhopneumonia* constă din mai multe focare de consolidare, care sunt răspândite în unul sau mai mulți lobi. Zonele de condensare sunt rău delimitate, de culoare, care variază de la violaceu până la galbui. Microscopic se prezintă cu alveolită în diverse stadii de evoluție, situate în jurul unei bronhii mici (exsudatul neutrofilic purulent umple atât alveolele, cât și bronhiolele, bronhia). În centrul focarelor de bronhopneumonie pot exista sectoare necrotice abcedate. Prin confluența mai multor focare poate fi afectat un lob întreg ("pneumonie pseudolobară"). Bronhopneumonia poate fi produsă de oricare dintre germeni, inclusiv de pneumococ (*Streptococcus pneumoniae*).

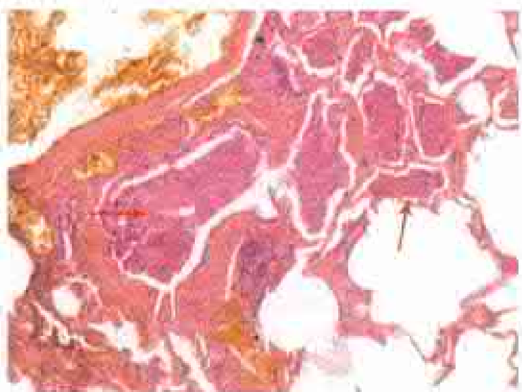


*Figura 3.2*
Bronhopneumonie: bronșiolită purulentă și pneumonie peribronșhiolară cu exsudat predominant leucocitar. Colorație hematoxilină-eozină, ×70.

În *pneumonia interstițială* consolidarea pulmonară poate fi difuză sau în focare, deseori cu implicare multilobară sau bilaterală. Macroscopic pulmonii se prezintă congestionați, fără semne certe de indurație (practic nu se evidențiază focare de indurație). Microscopic se caracterizează prin afectarea interstițiului pulmonar (pereții alveolari, țesutul conjunctiv din jurul structurilor bronhovasculare) cu interesarea slabă a alveolelor (exsudatul alveolar practic lipsește, însă în multe cazuri este prezent un material intraalveolar proteic, cu afinitate la eozină). Septurile alveolare sunt infiltrate cu mononucleare (limfocite, plasmocite, histiocite). Este produsă în special de agenții "atipici" (micoplasme, clamidii), rickettsii și virusuri, *P.jiroveci*. În unele infecții virale mai are loc și necroza epiteliului bronșic și epiteliului alveolar. Alveolele pot fi tapetate cu membrane hialine, ce traduc injuria alveolară asemănătoare cu SDRA. În plus, unii viruși determină cariorexis și carioliză, astfel că examenul microscopic va prezenta multiple fragmente celulare și nucleare.

*Pattern*-ul mixt se prezintă prin asocierea de consolidări de tip alveolar și interstițial. Spre exemplu, în pneumoniile bacteriene secundare infecției virale la examenul microscopic vor fi decelate inflamația alveolară fibrinopurulentă asociată cu infiltrate mononucleare ale interstițiului și cu necroza epiteliului bronhiolelor.

*Pattern*-ul miliar clasic este observat în tuberculoza pulmonară. În rezultatul diseminării hematogene și embolizării capilarelor cu bacterii apar leziuni discrete cu dimensiuni de 2-3 *mm*. Acest *pattern* este descris și în cadrul unor micoze (coccidiomicoză, histoplasmoză). În acest caz *pattern*-ul histologic este de granulomatoză bronhocentrică - granuloame cu necroză în centru. Focarul necrotic de regulă se află în lumenul căilor repiratorii mici, iar pereții sunt înlocuiți cu o "palisadă" de histiocite, limfocite, celule gigante multinucleate. La persoanele cu imunodeficit sever poate surveni diseminarea hematogenă a herpesvirusului, virusului varicella-zoster, CMV - la examenul histologic sunt evidențiate leziuni necrotizante hemoragice.

## Pneumonia prin *Streptococcus pneumoniae*

Pneumococul clasic determină pneumonia lobară, cu o evoluție stadială:

- în *stadiul de congestie* are loc hiperemia capilarelor, formarea abundentă de exsudat seros intraalveolar, înmulțirea intensă a germenilor;
- stadiul următor survine peste 24-48 ore și durează 2-4 zile. Macroscopic teritoriul pulmonar afectat apare de culoare roșie-cărămizie, de consistență fermă (fragmentele pulmonare puse în apă submersează), ceea ce a determinat denumirea de *stadiu de hepatizație roșie*. Microscopic spațiul alveolar este ocupat de fibrină, neutrofile, hematii (extravazarea cărora de rând cu hiperemia determină colorația), peretele alveolar este îngroșat, dar cu integritatea păstrată;
- în *stadiul de hepatizație cenușie* începe resorbția cu liza și dezintegrarea hematiilor, leucocitelor și rețelei de fibrină. Are loc fagocitoza intensă a pneumococilor



*Figura 3.3*
Pneumonie lobara, exsudat fibrino-eritrocitar-leucocitar (trecere de la hepatizaţia roşie la hepatizaţia cenuşie). Coloraţie hematoxilină-eozină, ×70.
(Colecţia doctor conferenţiar Mihailov V.)

de către macrofage şi polimorfonucleare. Culoarea devine cenuşie datorită reducerii hiperemiei şi hemolizei eritrocitelor extravazate;

- în *stadiul de rezoluţie* are loc refacerea structurii alveolare normale prin resorbţia exsudatului.

Unele serotipuri de pneumococ determină consolidarea lobulară de tip *bronhopneumonie* (alveolită fibrinopurulentă), în cazurile severe complicată cu pleurezie.

## Pneumonia prin *Staphylococcus aureus*

Decurge cu focare bronhopneumonice mici răspândite în mai multe regiuni pulmonare, de regulă bilateral. Mai rar infiltraţia pulmonară este întinsă, polisegmentară. Macroscopic (pe secţiune) se evidenţiază edemul hemoragic pulmonar, deseori fibrinos cu semne modeste de consolidare pulmonară. Reacţia pleurală este slabă. Pneumonia este asociată de bronşită şi bronşiolită. Peretele bronşic se prezintă cu infiltraţie severă cu polimorfonucleare, iar stratul epitelial este necrotizat, pe alocuri acoperit cu membrane fibrinopurulente. Exsudatul conţine un număr mare de bacterii. Pot fi decelate şi tromboze, care conduc la necroza tisulară ischemică. Consolidările peribronşice evoluează cu formarea cavităţilor, de obicei multiple - abcese mici, care comunică cu bronhiile. Instalarea mecanismelor de supapă determină faptul ca aceste cavităţi (pneumatocele) să fie "suflate" până la dimensiuni foarte mari.

### Pneumonia prin *Streptococcus pyogenes*

Macroscopic pulmonii apar măriţi în volum şi greutate, de culoare violacee. Pe secţiune se elimină un lichid sangvinolent purulent, inclusiv din bronhii. Pot fi depistate hemoragii extinse în parenchim. Pleurezia serosangvinolentă este o complicaţie frecventă. Microscopic pereţii bronşici şi ai bronhiolelor sunt infiltraţi cu polimorfonucleare, epiteliul este distrus. Lumenele căilor respiratorii mici sunt umplute cu epiteliu descuamat, detritus celular, exsudat purulent bogat în bacterii. În alveole se atestă exsudat, eritrocite, neutrofile, adeseori membrane hialine. După 4-5 zile survine necroza pereţilor alveolari cu formarea de abcese (în rezultatul trombozelor şi necrozei tisulare ischemice). Infecţia se răspândeşte rapid datorită eliberării de către streptococi a fibrinolizinei şi hialuronidazei.

### Pneumonia prin *Haemophilus influenzae*

*H.influenzae* este o cauză frecventă a pneumoniei la bolnavii cu BPOC. Pneumoniile se prezintă asemănător cu bronhopneumonia prin pneumococ. O particularitate este asocierea bronşitei purulente. La examenul microscopic în pereţii bronşiolari se determină infiltraţie leucocitară. Evoluţia pneumoniei poate fi complicată cu abcedare şi empiem pleural.

### Pneumonia prin *Klebsiela pneumoniae*

Este afectat de regulă pulmonul drept, segmentele posterioare ale lobului superior sau segmentele apicale ale lobului inferior (localizare, determinată de pătrunderea bacteriei prin inhalare). Iniţial consolidarea este lobulară, însă prin confluierea focarelor bronhopneumonice în scurt timp este implicat întreg lobul. Macroscopic zona consolidată este de culoare cenuşie, pe suprafaţa de secţiune se scurge un exsudat lipicios caracteristic. Examenul microscopic direct al exsudatului demonstrează numeroşi bacili mari Gram negativi, incapsulaţi. În câteva zile pneumonia se poate complica cu abcedare, ulterior cu empiem. Microscopic în stadiul iniţial al pneumoniei este decelat edemul alveolar cu celule mononucleare şi bacterii. Urmează necroza alveolară asociată de sporirea numărului de polimorfonucleare, care ulterior poate fi înlocuit cu ţesut de granulaţie. Complicaţia cea mai dramatică a infecţiei cu *Klebsiela* este gangrena pulmonară, ce decurge cu o necroză rapidă întinsă, totală a unei părţi a pulmonului. În acest caz sunt evidenţiate tromboze până la nivelul vaselor mari.

### Pneumonia prin *Pseudomonas aeruginosa*

Poate decurge cu focare multiple răspândite de indurație, hemoragice asemănătoare cu infarctul pulmonar. Este prezent lichidul pleural serosangvinolent. O altă variantă de prezentare sunt ariile de consolidare lobulare iregulate, de culoare gălbuie, împrăștiate în întreg pulmonul. Aceste zone proiemină deasupra suprafeței de secțiune și, de regulă, sunt înconjurate de un val hemoragic. Centrul acestor focare poate fi de o consistență mai mică, gelatinos, iar în cazurile severe - necrotizat. Mucoasa bronșică este roșie, catifelată, lumenul bronșic umplut cu un lichid spumos cu miros specific.

Microscopic pneumonia este asociată cu un răspuns polimorfonuclear, în jurul focarului pneumonic fiind o arie hemoragică și exsudat fibrinos. Pereții alveolari necrotizați se prezintă ca o structură hialină. Trombozele capilarelor alveolare se extind centripet până la arterele pulmonare. Microorganismul cauzează arterită cu necroza peretelui vascular și hemoragii (toate pneumoniile cu *Pseudomonas* sunt însoțite cu hemoragie în parenchimul înconjurător). Astfel că numeroși bacili Gram negativi se vizualizează în exteriorul vasului. În centrul focarelor pneumonice se evidențiază, de rând cu parenchimul necrotizat, detritul nuclear (are loc necroza nucleelor neutrofilelor, limfocitelor și monocitelor). Pneumonia evoluează cu formarea de abcese unice sau multiple.

### Pneumonia prin *M.pneumoniae* și *C.pneumoniae*

Macroscopic pulmonii sunt grei, de culoare violacee și pot prezenta hemoragii subpleurale. Pe suprafața de secțiune poate fi evidențiat edemul, de rând cu hemoragiile alveolare variabile. *Pattern*-ul interstițial al consolidării pulmonare uneori poate asocia leziunea alveolară acută (DAD - *diffuse alveolar damage*). Este prezentă bronșiolita acută, cu material purulent intraluminal, epiteliu descuamat sau metaplaziat, cu infiltrate limfoplasmacitare ale peretelui bronșiolar. În stadiile avansate ale bolii la infiltrarea limfoplasmocitară a septurilor alveolare se asociază proliferarea epiteliocitelor alveolare și descuamarea parțială bronșiolară. Rareori pneumonia evoluează cu infarcte hemoragice, tromboze în arterele și venele pulmonare (CID).

Uneori, pneumonia cu germeni atipici decurge cu noduli mici (2-5 *mm*) de consolidare alveolară în jurul bronhiolei inflamate.

### Pneumonia prin *Legionella* spp.

Mai des se prezintă ca și o bronhopneumonie cu tendință spre confluiere, mai rar ca și consolidare lobară. Suprafața de secțiune a focarului de consolidare se prezintă de culoare roșie-cenușie, friabilă, cu aspect granular. Rar pot fi decelate

abcese, şi mai rar este evidenţiat *pattern*-ul miliar (determinat de microabcese). Pneumonia se poate complica cu pleurezie serosangvinolentă sau fibrinoasă.

Histologic în stadiul iniţial alveolele sunt pline cu exsudat fibrinos ce conţine macrofage, neutrofile şi eritrocite în proporţii variabile. Interstiţiul este infiltrat moderat cu limfocite şi neutrofile, uneori are şi o componentă hemoragică. Pneumonia mai poate decurge cu necroza epiteliului bronşiolar, cu hiperplazia pneumocitelor tip II şi cu leziune alveolară acută (DAD). Sunt depistate trombozele vaselor mici. Este posibilă evoluţia pneumoniei cu bronşiolită obliterantă cu pneumonie în organizare (BOOP).

**Pneumoniile virale**

În stabilirea diagnosticului de pneumonie virală în baza examenului histologic un criteriu major este depistarea incluziunilor intracelulare caracteristice. Însă nu toate pneumoniile virale decurg cu aceste incluziuni, ele fiind mai frecvente în infecţiile cu viruşi ce conţin ADN: adenovirus, herpes simplu, varicelă-Zoster, CMV şi ocazional cu VRS. Uneori pot fi evidenţiate pseudoincluziunile - nucleole proieminente, care simulează incluziunile virale. O altă particularitate a infecţiilor virale este leziunea alveolară acută (DAD) asociată des cu bronşiolita. În stadiul iniţial al infecţiei virale apare congestia capilară şi edemul alveolar, membrane hialine, interstiţiul fiind infiltrat cu mononucleare. Urmează proliferarea pneumocitelor de tip II, care deseori au nucleele mărite cu nucleole eozinofile proieminente.



*Figura 3.4*
Pneumonie gripală: exsudat sero-hemoragic în alveole, dilatarea şi hiperemia pronunţată a capilarelor septale. Coloraţie hematoxilină-eozină, ×70.
(Colecţia doctor conferenţiar Mihailov V.)

### *Pneumoniile gripale*

Aspectul macroscopic al pulmonilor (precum şi modificările histologice) sunt determinate de severitatea infecţiei şi de extinderea bolii. În mai multe cazuri sunt afectate căile respiratorii superioare. Dar la taraţi şi în epidemii poate fi afectat întreg arborele respirator. În cazuri mai rare, dar fatale, pulmonii sunt grei, voluminoşi, de culoare violacee şi, deseori, cu multiple hemoragii peteşiale subpleurale. Schimbările sunt mai pronunţate în lobii inferiori. Din bronhii şi de pe suprafaţa de secţiune se scurge un exsudat sangvinolent spumos. În parenchim sunt răspândite arii întunecate, date de hemoragie. Septurile pleurale sunt edemate, ganglionii limfatici apar măriţi. Ulceraţiile traheobronşice sunt prezente în toate cazurile. Deseori se asociază infecţiile bacteriene secundare. De exemplu, stafilococul auriu va conduce la bronhopneumonii ce evoluează cu abcedare şi formarea de pneumatocele.

Schimbările iniţiale în infecţia gripală încep la nivelul epiteliului bronşic - descuamare şi necroză. Este distrus şi epiteliul glandelor mucoase. În cazurile severe are loc necroza stratului epitelial până la stratul bazal. Pereţii bronhiilor şi bronhiolelor sunt hiperemiaţi, cu infiltraţie difuză, cu limfocite şi, ocazional, cu polimorfonucleare. În 50% cazuri sunt prezente infiltraţii asociate cu monocite. În celule epiteliale distruse se pot determina acumulări de virus (prin imunofluorescenţă). În pulmoni schimbările microscopice variază de la o porţiune la alta: focare de exsudat alveolar fibrinos şi membrane hialine, edem interstiţial, leziune alveolară severă (DAD), necroza mucoasei bronşiolare, capilarită cu sporirea numărului de neutrofile atât în lumenul, cât şi în pereţii capilarelor, tromboze capilare, atelectazie, hemoragii intraalveolare, necroză focală a pereţilor alveolari. Aceste schimbări sunt exprimate maxim la a 4-5-a zi.

În stadiul reactiv se observă procese de reparaţie. Regenerarea epitelială începe în căile respiratorii proximale (cu epiteliu ciliat), deja peste câteva zile de la infectare. În alveole se evidenţiază proliferarea pneumocitelor de tip II, infiltrare cronică blândă. Poate fi observat *pattern*-ul de BOOP. Restabilirea epitelială (decurge săptămâni, luni) poate evolua cu infiltrare difuză limfocitară a interstiţiului alveolar şi bronşic, care va trece în fibroză interstiţială cu foliculi limfoizi cu centru germinativ. În cazurile de infecţie severă poate surveni metaplazia scuamoasă bronşică.

### *Pneumonia prin virusul paragripei*

Pneumoniile severe cu virusul paragripei prezintă modificări ale epiteliului bronşic similare gripei. Este caracteristică proliferarea epiteliului bronhiilor mici şi al bronhiolelor, ce conţin incluziuni virotice.

### *Pneumonia prin virus sincițial respirator*

Este afectat preponderent epiteliul bronhiilor mici și bronhiolelor. Necroza epiteliului bronhiolar conduce la formarea de dopuri din mucus, detrit celular, ce cauzează obstrucția căilor respiratorii mici. Aceste modificări sunt asociate și de infiltrația pereților bronșici cu limfocite, plasmocite, histiocite și neutrofile. Pereții alveolari din jurul bronhiolei afectate la fel vor fi infiltrați cu mononucleare, ceea ce nu se observă în alveolele mai îndepărtate.

Procesele reparatorii sunt alterate, pot decurge cu proliferarea de epiteliu cuboid, care blochează pasajul aerian. Un element histologic distinctiv pot fi celulele gigante multinucleare, care de regulă tapetează spațiile alveolare. Aceste celule au o formă neregulată și nu sunt spumoase. Incluziunile intracitoplasmatice (nu și intranucleare) sunt ovale sau rotunde, eozinofile pot fi depistate în epiteliul bronhial și bronhiolar.

### *Pneumonia prin adenoviruși*

Adenovirusul afectează stratul epitelial al tractului respirator (atât epiteliul ciliat, cât și cel neciliat) până la submucoasă, celulele mucoase din trahee, bronhii și bronhiole, țesutul limfoid. Replicarea virusului determină bronșită și bronșiolită severă, care în multe cazuri conduce la BOOP și pneumofibroză interstițială. Macroscopic pulmonii afectați sunt hiperemiați cu multiple arii mici de culoare întunecată, predominant în zonele infero-posterioare - zone de colabare alveolară. Bronhiile apar ulcerate, hiperemiate, pline cu mucus. Ganglionii limfatici sunt măriți. Microscopic cele mai pronunțate modificări sunt depistate în bronhii și bronhiole, unde epiteliul este completamente denudat. Lumenul bronhiolelor mici este obturat de dopuri de fibrină și detrit celular, care în stadiile mai tardive este înlocuit cu țesut fibros. Celulele epiteliale, inclusiv alveolocitele, sunt mărite în dimensiuni datorită unor incluziuni intranucleare eozinofilice dreptunghiulare. Aceste celule gigante mononucleare sunt un semn caracteristic al infecției adenovirotice.

***Bibliografie***


1. Hasleton P.S. Spencer´s pathology of the lung. Mc Graw-Hill, New York, 1996, p.139-374.
2. Thurlbeck W.M., Churg A. Pathology of the lung. 2 ed., New York, 1995, p.195-332.
3. Ивановская Т. Е., Гусман Б. С. (ред.). Патологическая анатомия болезней плода и ребенка. Руководство, том II, Москва, "Медицина", 1981, 288 с.
4. Цинзерлинг А. В., Цинзерлинг В. А. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. СОТИС, Санкт-Петербург, 2002, 352 с.

Capitolul IV

# DIAGNOSTICUL PNEUMONIILOR

## MANIFESTĂRI GENERALE

În stabilirea diagnosticului prezumptiv de pneumonie clinicienii, de regulă, se bazează pe datele anamnestice, semnele şi simptomele bolii. Manifestările clinice (modalitatea de debut, forma clinicomorfologică, evoluţia şi complicaţiile) ale pneumoniilor sunt în funcţie de agentul etiologic şi de teren (vârstă, afecţiuni preexistente, reactivitatea organismului *etc*).

Tabloul clinic al PC este foarte variat şi, indiferent de etiologie, pacienţii mai des prezintă debut recent de manifestări respiratorii şi fenomene de infecţie acută. Cele mai frecvent întâlnite simptome ale pneumoniilor sunt tusea, expectoraţia (la început în cantităţi mici; sputa mai des galbenă-verzuie sau sputa ruginie în pneumonia pneumococică), dispneea, junghiul toracic (durerea pleuretică), simptomele de impregnare infecţioasă: frison, febră, astenie, hiperhidroză, cefalee, stare confuză (câteodată este singurul semn la bătrâni), anorexie, mialgii, transpiraţii, manifestări gastrointestinale *etc*. În pneumoniile produse de *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, virusul gripei, *Legionella species* şi *Pneumocistis jiroveci* tusea mai des este neproductivă.

Anamnestic se vor evidenţia prezenţa factorilor favorizanţi, inclusiv a bolilor cronice concomitente, bolile acute suportate recent, îmbolnăvirile recente la membrii familiei, folosirea alcoolului şi a altor substanţe.

*Tabelul 4.1*

**SEMNELE OBIECTIVE ALE PNEUMONIEI**

| *Semnul* | *Modificări tipice* | *Modificări în pneumoniile cu evoluție ușoară* |
|---|---|---|
| *Sunetul percutor* | Submat, mat | Asimetric, cu nuanță inegală de cutie, lărgire unilaterală a submatității parahilare |
| *Zgomotele respiratorii* | Suflu tubar | Pe aceeași arie diminuare locală a inspirului, expir prelungit |
| *Ralurile* | Raluri buloase mici sonore; crepitație | Stabile sau cu recurență după tuse, umede sau fine uscate, crepitație fină (nesonoră); toate pe o arie limitată |
| *Modificări ale transmiterii vocii* | Bronhofonie, pectorilocvie afonă, vibrație vocală | Asimetrie ușoară, neuniformitate |

În funcție de forma clinicomorfologică, de mărimea, localizarea și stadiul evolutiv al focarului (focarelor) de condensare pulmonară la examenul obiectiv se poate observa tahipneea, rămânerea în urmă a unui hemitorace, poziția forțată culcat pe partea afectată, freamătul vocal accentuat, submatitatea (matitatea) fixă, fenomene patologice la auscultație (murmur vezicular abolit sau diminuat, suflu tubar, respirație suflantă, bronhofonie, pectorilocvie afonă, raluri *etc*). Pentru a depista ralurile subcrepitante, ralurile uscate circumscrise, crepitația sau frecătura pleurală se recomandă auscultația în poziție șezândă sau în ortostază (dacă permite starea bolnavului). La pacienții în stare gravă auscultația se face în decubit lateral: inițial pe o parte, apoi pe cealaltă.

Rezultatele examenului fizic mai sunt influențate de un șir de factori - extinderea infiltrației pneumonice, vârsta pacientului, gravitatea bolii, comorbiditățile. Sindromul fizic clasic de condensare pulmonară se manifestă tipic doar la 15-30% pacienți. Semnele fizice lipsesc cu desăvârșire la circa 20% dintre pacienții cu PC [5,9].

Uneori pneumonia poate mima tabloul clinic al abdomenului acut (în pneumoniile crupoase, bronhopneumoniile cu implicarea pleurei). Prin iritarea nervilor frenic și vag, a trunchiului simpatic (în special, în implicarea pleurei diafragmatice) apar durerea abdominală (uneori cu caracter colicativ), voma repetată, încordarea mușchilor abdominali, colapsul, ileusul. Un examen neadecvat al aparatului respirator conduce la erori de diagnostic.

Datorită polimorfismului manifestărilor clinice în pneumonii, în vederea depistării lor precoce atenția principală uneori se acordă semnelor generale de boală

(caracterul şi gravitatea intoxicaţiei), alteori relevante sunt manifestările de insuficienţă respiratorie gravă, iar în alte cazuri rolul decisiv pentru diagnostic îl au fenomenele stetoacustice. Cu cât fenomenele generale de infecţie sunt mai slab pronunţate şi suferă mai puţin starea generală a pacientului, cu atât mai mult diagnosticul se bazează pe rezultatele examenului fizic, în special pe auscultaţie. Iar în pneumoniile mai puţin întinse, cu evoluţie relativ benignă semnele depistate, de obicei, se deosebesc de cele tipice pentru pneumonii (*tabelul 4.1*) [10].

## METODE COMPLEMENTARE DE EXPLORARE

Hemoleucograma este o investigaţie standard în pneumonii. Modificările hemoleucogramei în infecţie sunt VSH crescută, leucocitoza cu devierea spre formele tinere a formulei leucocitare, granulaţia toxică a leucocitelor [1-3]. Leucocitoza ($\geq 10 \times 10^9/l$) corelează cu probabilitatea pneumoniei (care creşte de 3,7 ori), iar lipsa acestui semn de laborator scade posibilitatea pneumoniei de 2 ori [44]. Uneori hemoleucograma nu prezintă modificări, leucocitoza cu deviere spre stânga a formulei leucocitare fiind prezentă doar la 50-70% bolnavi.

Modificările hemoleucogramei nu permit să numim cu certitudine agentul patogen al PC, însă leucocitoza peste $15 \times 10^9/l$ mai des sugerează etiologia bacteriană a PC [27]. Leucopenia sub $3 \times 10^9/l$ sau leucocitoza peste $25 \times 10^9/l$ indică un prognostic nefavorabil.

Hematocritul sub 30% şi anemia (Hb sub 90 *g/l*) la fel sunt factori de risc pentru evoluţia severă a pneumoniei [5,9,10,18,67].

Analiza chimică a sângelui (enzimele hepatice, lactatdehidrogenaza, glicemia, ureea, creatinina *etc.*) nu oferă informaţii specifice. Modificările acestor parametri pot semnala existenţa bolilor asociate sau complicaţiilor pneumoniei, care în mare măsură determină pronosticul [9,18].

Proteina C reactivă este un marker mai sensibil al pneumoniei decât majorarea temperaturii corporale sau leucocitoza. Astfel creşterea proteinei C reactive peste 50 *mg/l* corelează cu probabilitatea pneumoniei (care creşte de 5 ori). Nivelul proteinei C reactive la fel corelează cu severitatea inflamaţiei [58]. Mai pot fi prezente şi alte reacţii de fază acută: fibrinemia crescută, hipergamaglobulinemia [10].

Pentru evaluarea pacienţilor cu stări septice în studii sunt determinate IL-1, IL-6 şi α-TNF, nivelul seric al procalcitoninei (consideraţi biomarkeri ai sepsisului). În practica medicală aceşti indici nu sunt utilizaţi pe larg, datorită costurilor înalte [18,36].

La pacienţii cu semne de insuficienţă respiratorie (cauzată de infiltraţia pulmonară întinsă, de epanşamentul pleural masiv sau de apariţia pneumoniei pe fondalul bronhopneumopatiei cronice obstructive) este necesară evaluarea globală a schimbului gazos prin determinarea presiunii parţiale a oxigenului ($PaO_2$) în sângele arterial sistemic şi a nivelului seric al bioxidului de carbon. Puls-oximetria, care a devenit în multe situaţii metoda de alternativă (cu o semnificaţie mai redusă) în

evaluarea oxigenării, este recomandată la toţi pacienţii spitalizaţi. Oximetrul măsoară saturaţia în oxigen ($SaO_2$). Hipoxemia cu $PaO_2$ sub 60 *mmHg* şi $SaO_2$ sub 90% (fără oxigenoterapie) este un factor de pronostic nefavorabil şi criteriu de spitalizare a bolnavului în SATI.

Ecografia toracelui este indicată pentru:

- decelarea epanşamentelor pleurale minime;
- determinarea epanşamentelor pleurale închistate;
- localizarea exactă a colecţiei pleurale şi ghidarea puncţiei diagnostice sau curative.

Examenul ecografic este sensibil în depistarea revărsatelor pleurale mici (cantitatea minimă de aproximativ 20 *ml*) şi în aprecierea cantităţii de lichid.

Lichidul pleural se va examina biochimic, citologic, bacteriologic şi bacterioscopic (numărarea leucocitelor cu formula leucocitară, a eritrocitelor, determinarea pH, dozarea LDH, a proteinelor, efectuarea frotiului colorat Gram şi Ziehl-Neelsen, însămânţarea la flora aerobă, anaerobă şi la micobacterii) [9,18].

*Metode invazive de diagnostic*

Bronhoscopia (prin bronhoscop cu fibre optice) cu periaj sau aspiraţia secreţiilor, lavajul bronhoalveolar cu examen microbiologic sau alte metode invazive (aspiraţia transtraheală, biopsia transtoracică *etc.*) sunt rezervate cazurilor mai speciale - suspecţie de tuberculoză pulmonară în lipsa tusei productive, "pneumonia obstructivă" pe fondal de carcinom bronşic, aspiraţia unui corp străin, dificultăţi de diagnostic diferenţial cu alte afecţiuni bronhopulmonare [5,9,10,66 ].

La pacienţii cu boli concomitente se recurge şi la alte investigaţii complementare, de exemplu, evaluarea ventilaţiei pulmonare la persoanele cu BPCO, ecocardiografia la pacienţii septici şi cu patologie valvulară concomitentă [9,18].

## SEMIOLOGIA RADIOLOGICĂ

Examenul radiologic confirmă prezenţa pneumoniei, stabileşte localizarea, extinderea şi posibila formă clinicomorfologică a pneumoniei. Tabloul radiologic permite evaluarea în dinamică a procesului patologic, inclusiv rezoluţia bolii.

Examenul radiologic, de obicei în incidenţele posteroanterioară şi laterală (din partea infiltratului pneumonic), este necesar în toate cazurile de suspecţie a pneumoniei. Dacă localizarea infiltratului pneumonic nu poate fi presupusă (în baza datelor clinice) se vor recomanda incidenţele posteroanterioară şi laterală stângă.

În unele cazuri, în special la pacienţii gravi, se practică examenul radiologic în decubit dorsal (*figura 4.1*) sau sedentar (în acest caz se realizează radiografia pulmonară în incidenţa anteroposterioară). La pacienţii cu starea generală alterată, practic nu se reuşeşte filmul lateral. Deseori la pacienţii gravi examenul radiologic este efectuat cu ajutorul radiografelor portabile (calitatea filmelor în acest caz va fi inferioară).

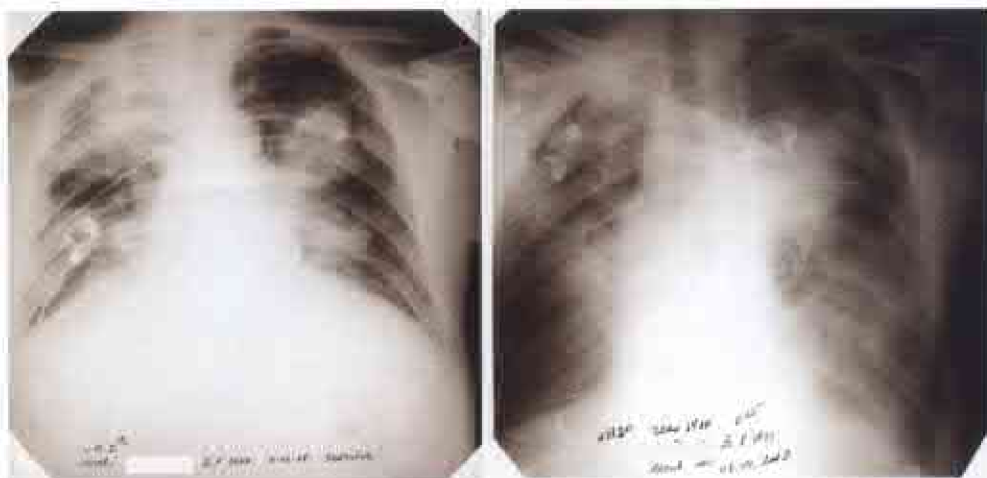


*Figura 4.1*

Pneumonie prin aspirație la un pacient cu vome repetate cauzate de stenoza pilorică decompensată.
A - radiografia toracică efectuată sedentar în incidență antero-posterioară cu radiograful portabil în secția de reanimare pune în evidență multiple opacități bilaterale, contur imprecis, neomogene, intensitatea variind de la subcostală la costală. Remarcăm prezența semnului siluetei și bronhograma aerică, caracteristice sindromului de condensare pulmonară.
B - radiografia toracică efectuată în decubit dorsal peste 4 zile. De notat modificarea topicii organelor mediastinale și a structurilor osoase, precum și a intensității, distribuției opacităților în câmpurile pulmonare, ceea ce deseori cauzează erori de interpretare a dinamicii radiologice a leziunilor pulmonare.

În practica medicală adeseori se recurge la RFM (radiofotografia medicală). Tehnica permite evidențierea infiltratelor întinse, însă este neinformativă în cazul focarelor mici (*figura 4.2*), preexistenței modificărilor pulmonare/pleurale. Prin urmare, când suspectăm pneumonia, este preferabilă radiografia toracelui.

Radioscopia televizată nu este metoda de primă intenție și nici obligatorie, pentru confirmarea pneumoniei. Indicații pentru radioscopie rămân situațiile clinice cu dificultăți de diferențiere a opacității pulmonare din colecția lichidiană pleurală situată atipic, intrascizural, când este necesară și o ghidare pentru toracenteză [11,67].

Manifestarea radiologică tipică a pneumoniei este *opacitatea*, care este determinată de condensarea alveolară sau interstițială (*figura 4.3*).

Mai rar, unica manifestare radiologică a infiltrației pulmonare poate fi *semnul siluetei* (semnul Felson - *figura 4.3*) [11].

Infiltrația pneumonică de tip alveolar se dezvoltă prin umplerea cu exsudat a ducturilor și sacilor alveolari, bronhiolelor respiratorii și este tradusă radiologic prin *opacitate* cu *bronhogramă aerică* și/sau alveologramă aerică (*figura 4.4*). Opacitatea, de regulă, este de o intensitate medie sau înaltă, poate fi segmentară, lobară, multilobară, multifocală.

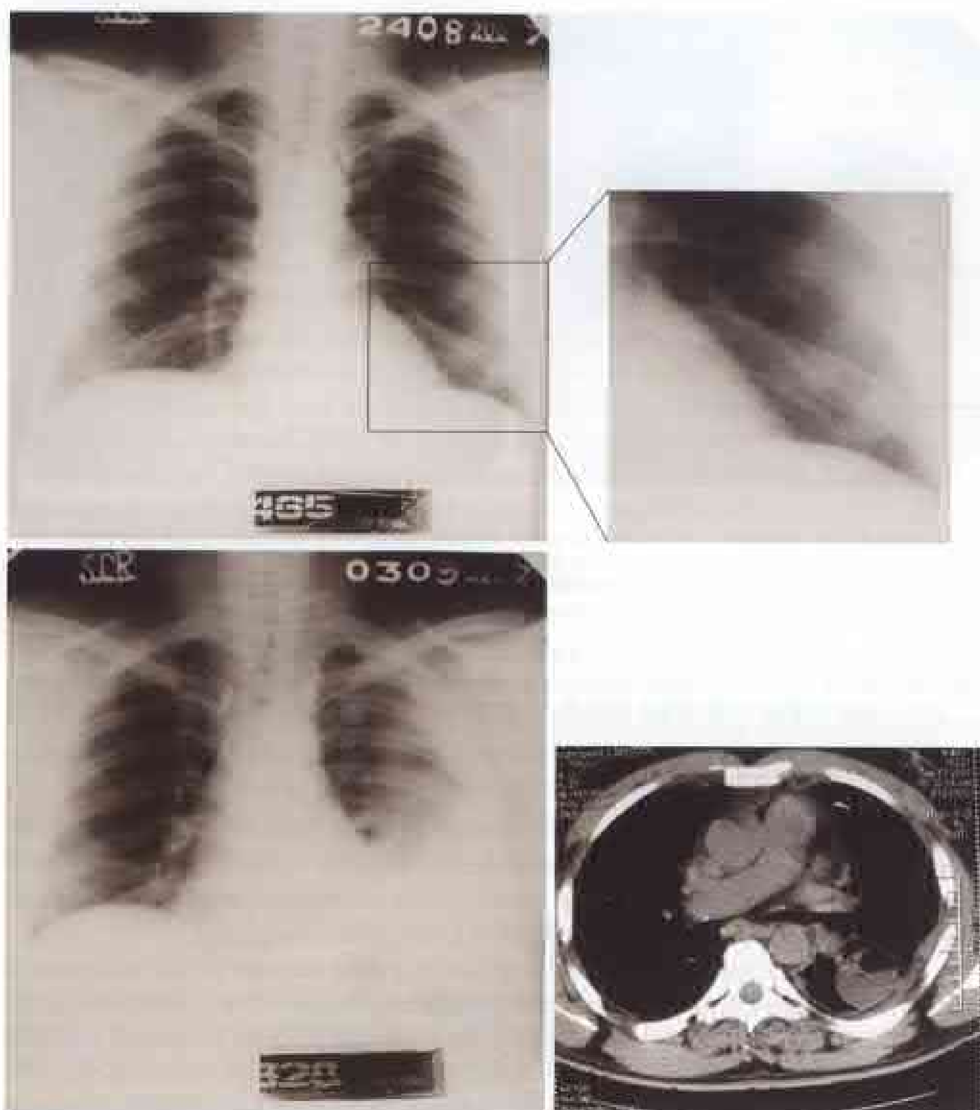


*Figura 4.2*

Pneumonie comunitară a lobului inferior pe stânga subestimată pe radiofotografia medicală (A) (interpretată de imagist ca şi câmpuri pulmonare transparente) la un pacient internat pentru osteocondroză generalizată a coloanei vertebrale cu sindrom algic pronunţat în regiunea toracică (junghiul toracic confundat cu durerea din radiculopatie). B - după 10 zile de tratament cu AINS radiofotografia medicală, indicată de persistenţa durerilor toracice şi dezvoltarea sindromului de impregnare infecţioasă, prezintă opacitate omogenă, extinsă, intensitate costală, ocupând tot lobul inferior pe stânga şi o parte din lobul superior. Iniţierea tardivă a tratamentului antibacterian, datorată întârzierii diagnosticului, a determinat evoluţia severă a pneumoniei complicată cu abcedare, diagnosticată prin HRCT pulmonar (C) la a 18-a zi de la prima RFM.

Infiltrația pneumonică de tip interstițial apare în cazul implicării preponderente a interstițiului în procesul inflamator. Alveolele de regulă sunt aerate, deși micșorate în volum, colabate. Radiologic opacitatea prezintă un aspect de *sticlă mată* (*fig. 4.5*).

În pneumonii tabloul radiologic deseori este mixt, cu opacități atât de tip alveolar, cât și interstițial (*figura 4.6*).

Mai pot fi observate și alte modificări radiologice nespecifice - relaxarea hemidiafragmului, deplasarea organelor mediastinului (în special, în pneumoniile complicate cu epanșament pleural), adenopatia hilară [11,21,67].

*Adenopatia hilară* se observă rar (în PC prin micoplasmă și clamidii, în pneumoniile fungice), dar când este prezentă, impune un diagnostic diferențial cu tuberculoza, tumorile, unele infecții (mononucleoza, pesta, tularemia, antraxul, tusea convulsivă) [11,67].

Clasificarea clinicomorfologică în pneumonii lobare, bronhopneumonii și pneumonii interstițiale, este mai puțin utilă radiologic datorită concordanței slabe între diferiți observatori.

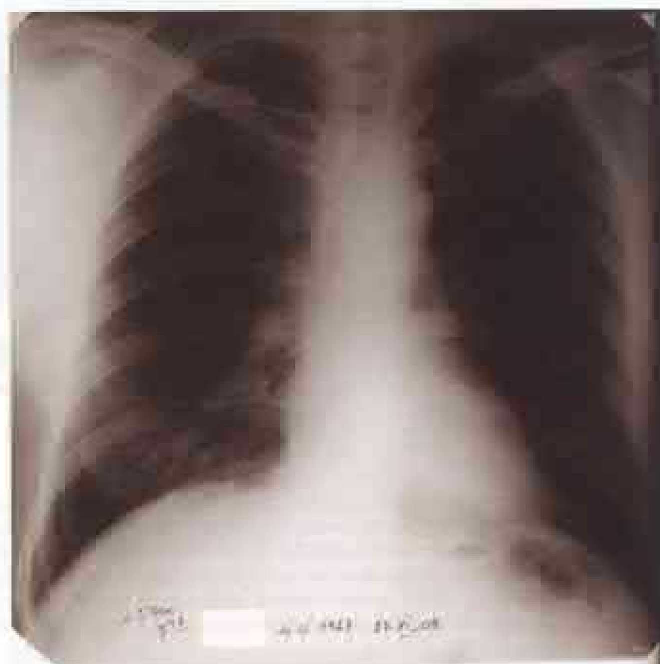
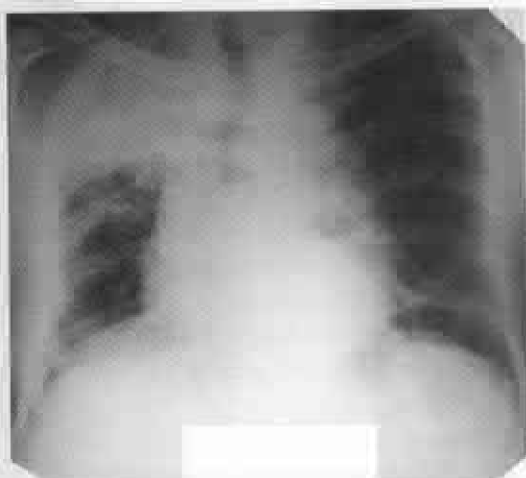


*Figura 4.3*
Pneumonie comunitară lobul mediu pe dreapta.
Semnul siluetei (semnul Felson) reprezentat de ștergerea conturului limitei drepte a cordului și a porțiunii mediale a hemidiafragmului drept ca și unica manifestare a sindromului de condensare pulmonară.



A

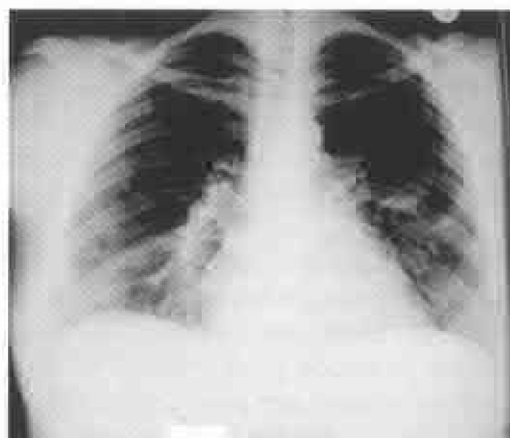


B

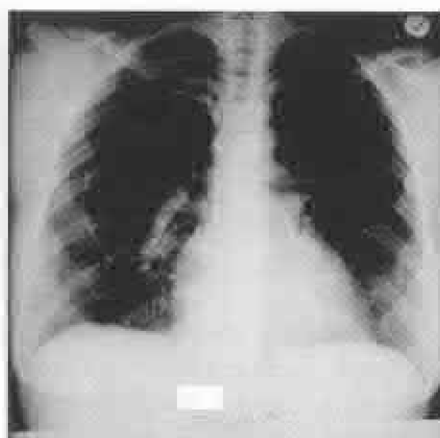


C

*Figura 4.4*
Pneumonie comunitară a lobului superior pe dreapta la un pacient 86 de ani, evidenţiată pe radiogramă prin prezenţa opacităţii (omogene, cu limite clare, intensitate costală) şi a bronhogramei aerice/alveologramei aerice, mai evidente pe imaginile HRCT în fereastra parenchimatoasă (B) şi mediastinală (C). Efectuarea HRCT dictată de necesitatea diagnosticului diferenţial cu cancerul bronhopulmonar (atelectazie de lob superior pe dreapta), luând în consideraţie deplasarea traheii şi a organelor mediastinale spre partea afectată, a demonstrat sechele posttuberculoase cu aderenţe şi calcinate paratraheale.



A



B

*Figura 4.5*
A - în câmpurile pulmonare medii şi inferioare bilateral infiltraţie pneumonică de tip interstiţial (opacităţi "în sticlă mată") la o pacientă cu pneumonie din virusul gripal A $H_1N_1$ (confirmat prin PCR).
B - peste 10 zile de tratament combinat (antiviral şi antibacterian) reducerea infiltraţiei şi rezolvarea adenopatiei hilare.

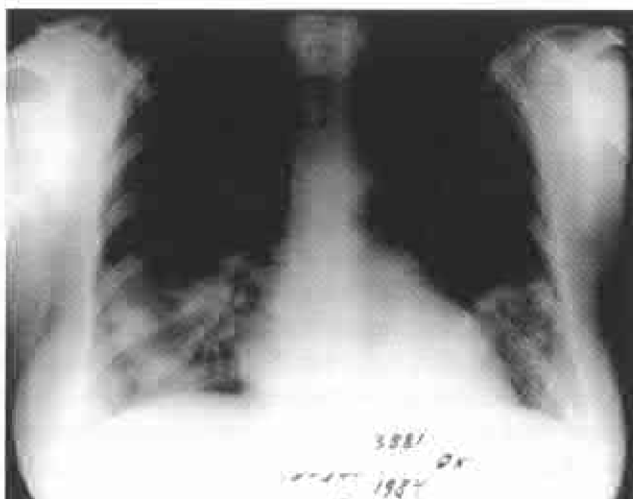


*Figura 4.6*
Pneumonie comunitară de etiologie virală (gripa pandemică A $H_1N_1$).
Aspect radiologic mixt evidenţiat prin prezenţa opacităţilor alveolare şi interstiţiale în câmpurile pulmonare inferioare bilateral.

***Pneumonia lobară*** (sau segmentară) apare ca o opacitate costală cu localizare lobară sau segmentară, net delimitată în incidențele adecvate localizării (*figura 4.7*). În stadiile incipiente opacitatea este difuză, fără delimitare scizurală sau segmentară. În evoluție opacitatea devine mai puțin omogenă, se destramă în fragmente separate, care pot forma false imagini cavitare. Acest *pattern* radiologic este tipic pentru pneumonia pneumococică, deși se poate observa și în pneumonia prin alți agenți - pneumonia pseudolobară [11].

Tabloul radiologic în pneumonia pneumococică este determinat și de mecanismul dezvoltării inflamației. Reacția primară a parenchimului pulmonar la pneumococi este producerea excesivă de exsudat seros bogat în microbi (în unele surse fiind denumită "edem microbian"). Focarul inflamator primar, de regulă, este mic și dispus subpleural, cortical. Răspândirea exsudatului are loc rapid prin porii Kohn, ocupând parenchimul pulmonar până la foița pleurei viscerale (costale sau interlobare), care prezintă o "barieră". În acest mod, se implică toată unitatea structurală - segmentul, lobul, opacitatea fiind omogenă cu bronhogramă aerică. Răspândirea exsudatului are loc de la focarul primar, situat cortical spre partea hilară, care poate fi parțial aerată (spațiile respiratorii nu sunt umplute totalmente). Partea cea mai intensă a opacității este dispusă cu bază lată spre pleura viscerală. Conturul opacității va fi net în locurile de aderare la pleura interlobară, în celelalte părți va fi neclar, șters.

Dimensiunile segmentului/lobului afectat sunt normale sau ușor micșorate, deoarece alveolele sunt umplute cu exsudat și nu colabează. Pleura pare a fi tracționată spre opacitate. Mai rar lobul apare mărit, cu pleura interlobară convexă. Acest lucru se observă în caz de lichid interlobar, lichidul oferind opacității un aspect de lentilă.

Uneori, în urma obturației bronhiilor cu secret vâscos, poate surveni atelectazia și micșorarea lobului. În acest caz opacitatea va fi lipsită de bronhograma aerică.

***Bronhopneumonia*** se prezintă radiologic prin *multiple opacități diseminate* în câmpurile pulmonare, diferite ca mărime, formă și intensitate, cu un contur difuz, uneori confluente, neomogen raspândite și variabile într-un timp scurt (*figura 4.9*).

HRCT permite vizualizarea situării infiltratelor mici peribronhial și peribronhiolar (lumenul acestora se vede în interiorul opacității). Uneori opacitatea este omogenă, fără hipertransparențe în interior - bronhia este obturată cu exsudat inflamator. Zona de infiltrație este răspândită segmentar, lobar sau ocupă câteva segmente din lobii învecinați, nu are o localizare cert subpleurală. La baza acestui tip de infiltrație stă trecerea procesului inflamator din bronhiile mici intralobulare spre parenchimul adiacent [11,67].

***Pneumonia interstițială*** produce accentuarea uni- sau bilaterală a desenului hilar, cordoane opace de la hil spre periferie (determinate de infiltrația perilobulară). Eventualele opacități difuze sau nodulare se explică prin atelectazie sau alveolită

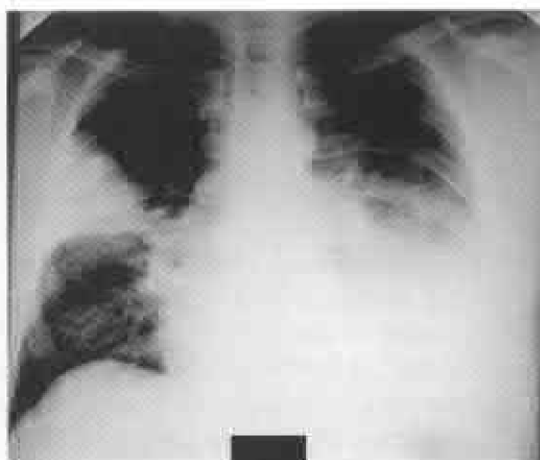




*Figura 4.7*
Pneumonie pneumococică, radiografia pulmonară în incidențele PA și laterală stângă. Opacități pulmonare, de tip alveolar, bilateral: pe dreapta opacitate la nivelul segmentului 3 (triunghiulară cu vârful îndreptat spre hil), omogenă, intensă, cu hotare clare; desenul pulmonar accentuat în câmpul inferior, cu semne de infiltrație interstițială; pe stânga opacitatea omogenă și intensă ocupă tot lobul inferior, parțial lobul superior (predominant în segmentele linguale); lichid în scizura interlobară. Hilurile pulmonare lărgite, cordul dilatat spre dreapta.

exsudativă (*figura 4.10 A, B*). Intensitatea lor diminuează în inspirul profund, cordoanele hilare devenind mai evidente [11].

La CT, baza focarului este dispusă subpleural, la fel ca și în pneumonia lobară. Intensitatea focarului este mai mare la bază și scade spre hil.

Resorbția radiologică a infiltratului pneumonic este cauzată de lichefierea exsudatului și drenajul lui prin căile respiratorii și prin vasele limfatice (*figura 4.8*). Procesul de resorbție decurge în mod diferit în diferite arii pulmonare. Pe parcursul regresării bolii scade intensitatea și omogenitatea opacității radiologice, pe fondalul ei apar sectoare de transparență (aerate). În cazurile cu o evoluție favorabilă a pneumoniei parenchimul pulmonar își restabilește complet structura și funcțiile. Durata involuției procesului inflamator variază, însă, se include, de regulă, în 4-6 săptămâni. Radiografia și CT de control în acești termeni prezintă schimbări reziduale interstițiale sub aspect de sectoare cu desen pulmonar deformat, în absența manifestărilor clinice. În unele cazuri resorbția infiltratului inflamator poate fi incompletă, astfel survine pneumoscleroza locală, sau carnificarea parenchimului pulmonar [14,46,67].

Deși în practică este recunoscută existența *pneumoniei radiologic-negative*, lipsa modificărilor radiologice la un pacient imunocompetent (la care s-a suspectat pneumonia), de regulă, exclude acest diagnostic [5].

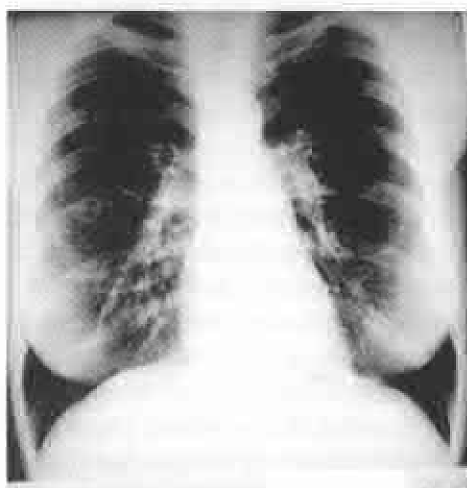
Actualmente se consideră că pneumonii radiologic-negative pot fi în câteva cazuri:

- la imunocompromişii cu neutropenie;
- la pacienţii dehidrataţi;
- pneumonia prin *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) în aproape 40% cazuri decurge fără schimbări pe radiogramă;
- examenul radiologic efectuat în primele 18-24 ore de la debutul pneumoniei [5,13,67].

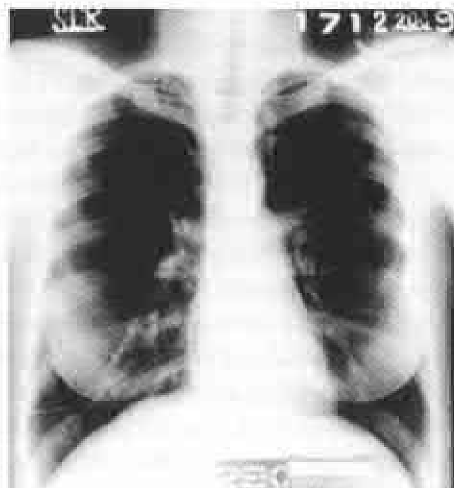
Deseori cauza nediagnosticării opacităţii pulmonare este subevaluarea unor detalii (influenţată de intensitatea şi/sau dimensiunile mici ale infiltraţiei, de suprapunerea ei pe structurile solide) sau supraexpunerea filmului. O altă explicaţie a pneumoniei radiologic-negative este sensibilitatea "neabsolută" (85-96%) a examenului radiologic. A fost demonstrat că la pacienţii cu pneumonii radiologic-negative infiltraţia pneumonică poate fi evidenţiată la HRCT. De asemenea, HRCT poate depista infiltraţii suplimentare celor evidenţiate la radiografie (*figura 4.10*) [59].

Tabloul radiologic nu permite stabilirea etiologiei PC, doar uneori poate sugera agentul patogen:

- opacitatea lobară mai des este întâlnită în pneumonia pneumococică;
- distrucţia pulmonară apare mai des în pneumoniile provocate de stafilococ, germeni Gram negativi şi anaerobi, nefiind caracteristică pentru pneumoniile cu pneumococ, micoplasme şi clamidii;

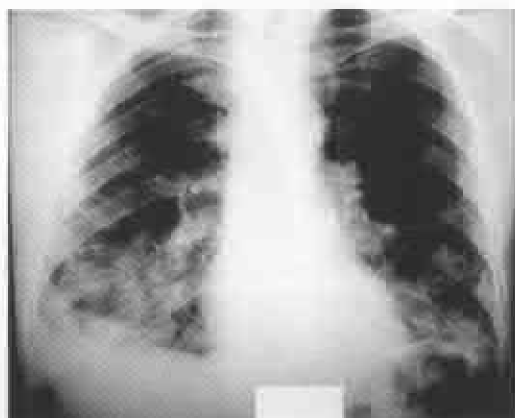


A



B

*Figura 4.8*
Pneumonie cu virus gripal.
A - opacităţi interstiţiale în câmpurile pulmonare inferioare bilateral cu reacţia hilurilor.
B - radiografia repetată peste o lună denotă dinamica pozitivă cu resorbţia totală a opacităţilor şi aspect normal al hilurilor pulmonare.





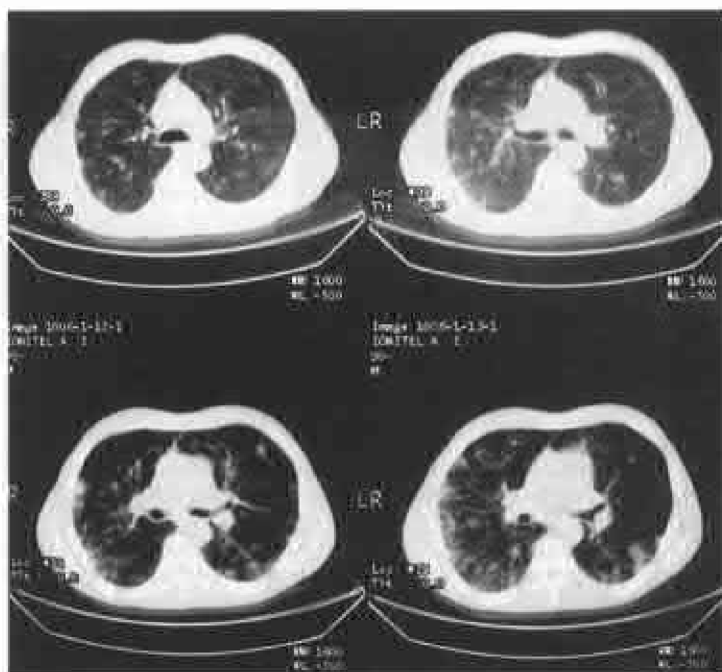


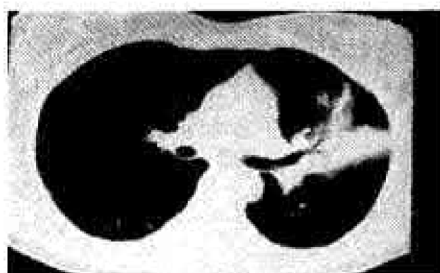
*Figura 4.9*
Bronhopneumonie. Radiografia pulmonară în incidențele PA, laterală dreaptă și CT. Radiografic bilateral opacități alveolare macronodulare, floconoase, confluente în câmpurile medii și inferioare, preponderent pe dreapta. Colecția lichidiană mică pe dreapta sugerată de închiderea sinusului costodiafragmal în incidența PA se confirmă prin opacitatea omogenă de intensitate costală în sinusul costodiafragmal anterior (cu extinderea în scizura interlobară) pe imaginea de profil drept. CT pulmonar (în fereastra pulmonară), la un interval de 16 zile: opacitățile nodulare sunt dispuse bilateral în segmentele 6-10, predominant periferic, pe fondalul infiltrației pulmonare interstițiale.



A



B



C



D

*Figura 4.10*
Pneumonie comunitară prin coinfecție cu legionelă și micoplasmă, radiografia pulmonară în incidențe PA, laterală stângă și CT.
A, B - la radiografia toracică, bilateral în câmpurile medii, opacități reticulo-nodulare; pe stânga infiltrația pulmonară implică preponderent segmentul 6. Hilurile sunt indurate, conturul drept al inimii este șters - semnul siluetei.
C, D - tomografia computerizată (fereastra pulmonară) pune în evidență bilateral infiltrații cu caracter mixt (alveolară cu bronhogramă aerică și interstițială) pe o suprafață mai întinsă, decât se vizualizează pe radiogramă.

- caracterul reticulonodular al infiltrației pulmonare, situată preponderent la bazele pulmonare, este caracteristic pentru pneumoniile cu micoplasme, clamidii (deși în 20% cazuri pneumoniile provocate de micoplasme pot decurge cu infiltrații de focar, confluente, cu extindere polisegmentară sau chiar lobară), pneumoniile virale.

Unele modificări radiologice (răspândirea infiltrației, colecția lichidiană pleurală, distrucția pulmonară) servesc drept indice de gravitate a evoluției bolii și determină alegerea antibioticului [8].

Examenul radiologic poate indica condițiile preexistente pneumoniei - obstrucția bronhiei, congestia pulmonară. Examenul radiologic este foarte util și în diagnosticul diferențial cu alte afecțiuni bronhopulmonare, care decurg cu implicare pulmonară - infarctul pulmonar, insuficiența cardiacă congestivă, cancerul bronhopulmonar, tuberculoza pulmonară, sarcoidoza, bolile pulmonare interstițiale, atelectazia, vasculitele *etc* [9].

Sensibilitatea radiografiei toracice în depistarea modificărilor pulmonare este estimată la 80% (tabloul radiologic poate fi neschimbat la circa 16% dintre pacienții cu pneumopatii interstițiale difuze și la circa 10% dintre pacienții imunocompromiși) [66].

La interpretarea corectă a imaginilor radiologice neomogene (procese distructive, suprapunerea altor procese intrapulmonare sau pleurale) contribuie examenul tomografic (CT). Indicații pentru CT pulmonar la un pacient cu pneumonie pot fi:

- situațiile clinice cu simptomatologie certă de pneumonie și fără modificări la radiografia toracică - pneumoniile radiologic-negative;

- pneumoniile cu modificări atipice la radiografia toracică. Acestea pot fi determinate de atelectazie, pleurezie, infarctul pulmonar, tuberculoză sau abcesul pulmonar. Tomografia computerizată este de un real folos pentru depistarea complicațiilor, evidențierea eventualei necrotizări, diferențierea naturii infiltrației pulmonare - indurarea pneumonică cu bronhogramă aerică sau condensarea pulmonară secundar obstrucției bronhului central;

- pneumoniile recidivante, pneumoniile trenante. CT evaluează posibilele cauze: cancerul bronhopulmonar, bronșiectaziile, BPOC, sechestrul pulmonar, lichidul pleural incapsulat, traheobronhomegalia, diverticulul esofagian, sindromul lobului mediu. De rezultatul CT va depinde deciderea și direcționarea biopsiei pulmonare transbronșice sau videoasistate [11,67].

Diferențierea de manifestările epanșamentului pleural poate dicta examenul în decubit lateral (actualmente se practică mai rar pentru depistarea epanșamentului pleural, fiind înlocuit de ecografia toracică). Dacă obliterarea unghiurilor costodiafragmale depistată radiologic este datorată colecției lichidiene, atunci cantitatea de lichid depășește 300-500 *ml* și, prin urmare, se poate face toracocenteza. CT pulmonar se va indica doar pentru concretizarea modificărilor din parenchimul pulmonar, situat după opacitatea epanșamentului pleural.

Examenul radiologic este util și pentru confirmarea supurării - o altă complicație severă a pneumoniei. Este important faptul, că în marea lor majoritate abscesul pulmonar și pneumonia necrozantă nu sunt neapărat o complicație a bolii sau o dovadă a ineficienței terapeutice, ci o evoluție comună, o modalitate evolutivă a infecției pulmonare (de exemplu, în pneumoniile cu stafilococ, anaerobi, klebsielă, *Pseudomonas*) [9].

Clinic supurația pulmonară se traduce prin agravarea stării pacientului în pofida antibioterapiei. Inițial, în faza de infiltrație pulmonară, tabloul radiologic este unul din pneumonie. Evoluția spre necroză a PC este tradusă radiologic de una sau mai multe zone de hipertransparență.



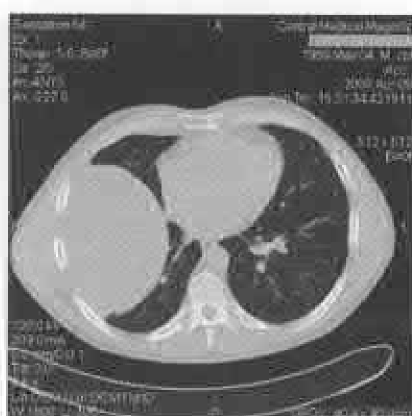


*Figura 4.11*
Imagine CT în empiem pleural.

Tomografia computerizată evaluează întinderea leziunii parenchimatoase sau eventuala extindere spre pleură. CT permite evidențierea din start a necrozei pulmonare - deosebirea esențială de infiltratul pneumonic este sporirea densității focarului, dispariția lumenului aerat al bronhiilor, mărirea în dimensiuni a zonei pulmonului afectat. După contrastarea intravenoasă densitatea acestui focar (neaerat, de regulă de formă rotundă) nu se modifică, pe când densitatea parenchimului adiacent va spori cu 10-15 *UH*. Dacă CT este efectuat în faza de lichefiere a maselor necrotice densitatea focarului coincide cu densitatea lichidelor: +5+15 *UH* [67].

De asemenea CT este utilă în depistarea empiemului și diferențierea lui de abcesul pulmonar. Abcesul pulmonar se prezintă ca și opacitate de formă rotundă cu pereți groși, neregulați, care contactează cu peretele toracic pe o porțiune mică. Empiemul se prezintă cu pereți subțiri, uniformi, are formă lenticulară (*figura 4.11*). Contactul cu peretele toracic se realizează pe o porțiune mare, apare semnul de pleură "despicată" [11].

## DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

Diagnosticul etiologic al pneumoniilor este dificil, datorită dificultății de a obține produse necontaminate din sursa de infecție. Chiar în centrele medicale interesate în epidemiologia PC și înzestrate cu tehnici microbiologice performante, identificarea agentului cauzal nu se reușește în 1/3-1/2 cazuri [4,18,41].

Deși volumul investigațiilor microbiologice la pacientul cu PC rămâne și în zilele noastre o temă controversată, se acceptă că examinarea bacteriologică este adesea necesară și furnizează date utile prin:

- posibilitatea selectării antibacterienelor optime;

- reducerea folosirii excesive de antibiotice (ca şi durată sau cost), a reacţiilor adverse, prevenirea apariţiei şuşelor rezistente;

- semnificaţia epidemiologică, mai ales, în evidenţierea şuşelor antibiorezistente de pneumococ, ale legionelei şi *M.tuberculosis* [2,9,36,40,41,50,64].

În practica medicală majoritatea agenţilor etiologici ai PC ar putea fi identificaţi prin examenul sputei expectorate: microscopia frotiului colorat după Gram şi/sau sputocultura.

Prelevarea sputei şi determinarea factorului etiologic întâlnesc anumite greutăţi obiective:

- lipsa tusei productive în 20-30% cazuri sau imposibilitatea de a expectora;

- probe nevalide de spută (la examenul citologic) fac inutil examenul bacteriologic ulterior - proba reprezintă secret din cavitatea bucală;

- sputa expectorată este contaminată de flora cavităţii bucale (recomandată recoltarea în cursul dimineţii după toaleta cavităţii bucale);

- necesitatea transportării rapide a materialului în laborator (pentru a preveni înmulţirea germenilor saprofiţi);

- necesitatea unui serviciu bacteriologic bine dotat (deşi prezenţa lui nu rezolvă întru totul situaţia, deoarece rezultatul unui examen bacteriologic tradiţional poate fi obţinut doar peste 48-72 ore);

- dificultatea interpretării rezultatelor (nu de fiecare dată germenele evidenţiat determină pneumonia; el este considerat agent cauzal doar dacă corespunde criteriilor de *agent etiologic definitiv* sau *agent etiologic potenţial*).

- unele microorganisme (micobacterii, micoplasme, clamidii, germeni anaerobi, virusuri, fungi, rikettsii, legionele, protozoare) necesită medii speciale de însămânţare şi o incubare îndelungată (mai multe săptămâni), metode serologice şi biomoleculare de diagnosticare sau chiar prelevarea materialului prin biopsie pulmonară [3,10,19,30,41,49].

Rezultatele unei metaanalize, care a evaluat semnificaţia bacterioscopiei sputei în pneumonia pneumococică, arată că sensibilitatea şi specificitatea metodei variază substanţial în diferite studii: de la 11% până la 100% [54]. Alt dezavantaj al bacterioscopiei este că rezultatele ei nu întotdeauna sunt în concordanţă cu cele ale sputoculturii [15]. Totuşi, rapiditatea şi costul redus al metodei, lipsa riscului pentru pacient, probabil, explică faptul că bacterioscopia este recomandată de majoritatea ghidurilor [2,9,36,40,41,50,64,68].

*Microscopia directă a sputei* (***bacterioscopia***) este recomandată în aproape toate cazurile de pneumonie, când se reuşeşte colectarea sputei. Important pentru examenul microbiologic al sputei este evaluarea citologică a materialului biologic. Examinarea citologică (neapărat de către un specialist cu experienţă, deoarece în practica medicală sputa este apreciată citologic incorect de la 10% până în 70% cazuri) este necesară pentru a confirma provenienţa prelevatului din căile respiratorii inferioare,

contaminarea cu secret oronazofaringian fiind neînsemnată [19,23,49,60]. Anterior drept criteriu de valabilitate pentru examenul bacteriologic se considera prezența a peste 25 leucocite și a mai puțin de 10 celule epiteliale plate în câmpul de vedere (la microscopia optică cu mărire de 100 ori, prin examinarea a cât mai multe câmpuri de vedere). În ultimii ani criteriile examinării citologice au suferit unele modificări: actualmente multe laboratoare consideră posibilă efectuarea examenului bacteriologic la prezența celulelor epiteliale plate până la 25 în câmpul de vedere. Pentru identificarea *M.tuberculosis*, *P.jiroveci* și a legionelei, dacă pacientul nu expectorează, sputa poate fi indusă, iar examenul citologic preliminar nu se efectuează [19,23,60].

La respectarea și a unor alte cerințe de ordin tehnic (examinarea fragmentului purulent de spută, spălat repetat în ser fiziologic steril, colorat Gram) deseori se poate stabili predominența unui singur tip de bacterii. Dacă predomină diplococii incapsulați Gram pozitivi (pneumococ), grămezile de coci Gram pozitivi (stafilococi) sau cocobacili Gram negativi polimorfi (*Haemophilus*), se poate face un diagnostic etiologic prezumptiv. Polimorfismul bacterian, predominarea enterobacteriilor Gram negative sau absența reacției inflamatorii (puține polimorfonucleare) creează probleme de interpretare, iar prelevarea materialului, deja după inițierea antibioterapiei oferă rezultate, aproape întotdeauna, dubioase în vederea agentului identificat [10].

Importanța diagnostică a bacterioscopiei crește, atunci când ea este urmată de ***sputocultură***. Însămânțarea sputei este rezervată cazurilor cu evoluție gravă de pneumonie comunitară și pneumoniilor nosocomiale datorită sensibilității reduse (nu întotdeauna se reușește depistarea agentului cauzal) și specificității joase (în culturi apar microorganisme care nu sunt cauza pneumoniei), precum și costurilor ridicate. Opinia unor autori, că examenul sputei poate oferi în măsură egală rezultate atât fals-pozitive, cât și fals-negative (pneumococul este evidențiat prin sputocultură doar în 50% cazuri de pneumonii pneumococice, însoțite de bacteriemie secundară) a sporit dubiile privind valoarea diagnostică a cercetării microbiologice a sputei [1,24]. Importanța culturii este sporită de aprecierea cantitativă - pentru sputocultură semnificativ este numărul de cel puțin $10^6$ UFC/*ml*, pentru prelevatul bronhoscopic (periaj protejat) - $10^3$ UFC/*ml*, pentru lavajul bronhoalveolar - $10^4$ UFC/*ml*. Este recomandată însămânțarea sputei pe agar-sânge și agar-ciocolată (mediu de cultură pentru microorganismele "capricioase" pentru cultivare), iar la pacienții cu PC severe, pentru identificarea florei Gram negative - pe agar Mac Conkey [1,33,41,53].

O valoare diagnostică mai mare o au ***hemoculturile*** (în pneumonia bacteriemică), culturile de lichid pleural sau ale aspiratelor (transtraheale sau transtoracice) nemijlocit din căile respiratorii inferioare. Însă mulți pacienți cu PC nu au bacteriemie, sensibilitatea hemoculturilor, chiar și la pacienții cu pneumonii pneumococice, fiind sub 25%. În realitate însă hemoculturile sunt pozitive doar la 8-10% dintre toți pacienții admiși în spital (60%-67% cazuri sunt pneumonii pneumococice asociate cu bacteriemie) [4,41]. Acest procent de rezultate pozitive poate crește până la 30% la

pacienţii cu pneumonii severe, cu condiţia recoltării sângelui anterior primelor doze de antibiotice [34,47]. Prin urmare, la toţi pacienţii spitalizaţi, în special cei cu PC severe, până la iniţierea antibioterapiei, se va colecta sânge venos pentru hemocultură (se vor face cel puţin 2 prelevări din 2 vene diferite). Se vor respecta regulile clasice de asepsie şi se va prelucra local pielea cu alcool etilic de 70%, apoi cu soluţie de iod 1-2%. La maturi se va preleva nu mai puţin de 20 *ml* sânge în fiecare probă, în acest fel majorând rata rezultatelor pozitive [2,9,36,40,41,50,64,68].

În lipsa contraindicaţiilor pentru toracenteză, oricare epanşament pleural asociat de pneumonia bacteriană de etiologie neclară necesită examinare bacteriologică. ***Culturile lichidului pleural***, recoltat de asemenea anterior primelor doze de antibiotice, sunt pozitive doar la 30% din bolnavii cu pleurezii parapneumonice, acestea asociindu-se la 10-15% PC [5].

***Însămânţarea aspiratelor*** obţinute nemijlocit din căile respiratorii inferioare (transtraheal sau transtoracic) este rezervată cazurilor mai speciale - situaţiile critice cu deteriorare rapidă a stării pacientului, când identificarea agentului etiologic şi efectuarea antibiogramei sunt vital necesare [5,9,41,68].

***Diagnosticul serologic*** nu este considerat explorare de rutină în managementul PC. Determinarea titrului de anticorpi specifici în creştere are o valoare redusă în selectarea antibioticului, deoarece prelevarea repetată a serului sangvin se efectuează la câteva săptămâni de la debutul bolii (de regulă, în perioada de reconvalescenţă). Astfel, testarea serologică are doar semnificaţie epidemiologică.

În ceea ce priveşte identificarea agenţilor ce se cultivă dificil (atipicii, virusurile), metodele de evidenţiere a anticorpilor specifici se consideră de valoare. Cea mai relevantă pentru diagnostic este aprecierea creşterii de 4 ori a titrului de anticorpi (IgM şi IgG) în seruri perechi [2,9,36,40,41,50,64].

Dificultăţile diagnosticării atipicilor apar datorită creşterii lente a nivelului IgM către germenii respectivi. De exemplu, în infecţia cu *M.pneumoniae* titrul IgM creşte abia după o săptămână de la îmbolnăvire, atingând nivelul maxim după 3-6 săptămâni şi apoi diminuând treptat în următoarele luni [6,63]. Creşterea de 4 ori a titrului de anticorpi faţă de cel "acut" survine la 3-8 săptămâni de la îmbolnăvire. În infecţiile cu *C.pneumoniae* şi legionelă formarea anticorpilor este şi mai lentă, faţă de infecţiile cu *M.pneumoniae*. Astfel, în timpul infecţiei primare cu *C.pneumoniae* anticorpii IgM apar abia după 3 săptămâni şi sunt detectabili în maxim 2-3 luni. IgG apar mai târziu şi sunt evidenţiaţi în mai mult de 8 săptămâni [25]. În cazul legionelei titrul anticorpilor de fază acută, de regulă este mic, deoarece nivelul IgM creşte paralel ("în concurenţă") cu cel al IgG [6,52]. Totodată, în cazul reinfecţiei cu *C.pneumoniae*, *M.pneumoniae* titrele IgG şi IgA se vor majora rapid, pe când nivelul IgM poate rămâne neschimbat sau foarte mic [7,57].

Determinarea doar a nivelului înalt al imunoglobulinelor IgM ("titrului acut") de asemenea este propusă de unii autori ca şi metodă de diagnostic al infecţiei acute cu atipici, deşi metoda este mai puţin specifică şi sensibilă (lipsa nivelului înalt al IgM nu exclude infecţia acută) [4,42,57].

Actualmente nivelurile anticorpilor se apreciază tot mai des cu ajutorul chiturilor comerciale pentru EIA/ELISA. Este recunoscută şi importanţa RFC (reacţia de fixare a complementului) în aprecierea anticorpilor, însă testele imunoenzimatice sunt în general mai sensibile decât RFC şi au unele avantaje, unul important fiind rapiditatea [6].

Aglutinarea la rece, în trecut folosită deseori pentru diagnosticarea infecţiei cu *M.pneumoniae*, din păcate, nu este suficient de specifică şi sensibilă [6].

***Determinarea antigenilor***

Actualmente este confirmată sensibilitatea mult mai înaltă (faţă de sputocultură şi hemocultură) a testului imunocromatografic de identificare a antigenilor urinari ai pneumococului şi ai legionelei (serogrupul 1, responsabil de 80% din infecţiile cu legionelă). În lume mai sunt folosite, pe lângă testul imunocromatografic, metoda radioimună şi metoda imunoenzimatică de identificare a antigenului urinar al *L.pneumophila*. Identificând rapid (în special la pacienţii fără spută) cei mai frecvenţi agenţi patogeni ai PC severe, aceste metode ameliorează pronosticul bolii (favorizând iniţierea precoce a antibioterapiei ţintite) [17,35,37,48]. Aceste teste rapide sunt recomandate în toate ghidurile actuale de management al PC ca şi metode diagnostice obligatorii pentru toţi bolnavii cu PC severă (posibilitatea efectuării lor trebuie să existe în toate spitalele, care se ocupă de managementul pneumoniilor sau, cel puţin, într-un laborator al regiunii în care se află acest spital) [2,8,36,40,41,50,64,68].

În cercetări se utilizează şi alte seturi de determinare a antigenilor, de exemplu, ai *C.pneumoniae* în probe respiratorii. Dar, luând în consideraţie reacţiile încrucişate cu antigenii *C.psittaci* şi *C.trachomatis*, aceste teste nu sunt recomandate pentru practica medicală [6,25].

*Reacţia de imunofluorescenţă* (RIF) directă (cu utilizarea de anticorpi monoclonali) este recomandată pentru identificarea *P.jiroveci* în spută şi în lichidul de lavaj bronhoalveolar. Această tehnică are o sensibilitate înaltă, dar este laborioasă. RIF poate fi recomandată pentru diagnosticarea infecţiilor virale, în special pentru gripă [5,56].

Testul de *microimunofluorescenţă* (MIF) este considerat standardul de aur pentru diagnosticarea *C.pneumoniae*. Pentru un diagnostic veridic (definitiv) se va confirma creşterea nivelului de anticorpi în seruri perechi sau, este acceptată, creşterea nivelului de IgM mai mult de 16 ori [6,25].

***Reacţia de polimerizare în lanţ*** (PCR) este o metodă de perspectivă pentru diagnosticul unor agenţi patogeni: pneumococ, microorganismele atipice, micobacteria tuberculozei, virusuri. PCR constă în amplificarea selectivă a unei secvenţe de ADN

(în acest caz a microorganismelor din probele respiratorii), existent în cantități foarte mici, printr-o succesiune de cicluri de amplificare, fiecare ciclu având la rândul său trei etape: denaturarea lanțurilor de ADN (care *in vivo* se face enzimatic) *in vitro* se face termic prin încălzirea ADN la 96°C; delimitarea genei de amplificat cu ajutorul unor secvențe scurte de aproximativ 20-25 perechi de baze de ADN complementar, numite *primer*-sens și *primer*-antisens, care are loc la o temperatură ce se calculează în funcție de structura *primer*-ilor; polimerizarea propriu zisă, în care ADN-polimeraza cu ajutorul bazelor puse în mediul de reacție pe modelul genei delimitate construiește cópii identice genei analizate. La sfârșitul reacției se obține un număr foarte mare de gene identice cu cea inițială prin reproducerea sa exponențială. De exemplu, de la o genă după 20 de cicluri de amplificare se obțin 262144 de copii identice numite ampliconi, la 32 de cicluri se obțin 1073741824 copii identice, la 45 de cicluri de amplificare numărul de ampliconi este de $2^{44}+1$ cópii identice, practic un număr cu peste 18 cifre [41,68].

Unii autori (Bartlett, 1995; Marston, 1997) au propus criterii de *agent etiologic definitiv* sau *probabil* [4,42] (aceste criterii pot fi revăzute și/sau completate în funcție de elaborarea și utilizarea de noi teste diagnostice cu o specificitate înaltă).

Etiologia PC se consideră *definitivă* dacă:

- patogenul a fost izolat din medii necontaminate la normal (prin hemocultură, însămânțarea lichidului pleural, aspiratelor transtraheale sau transtoracice) sau din focarele de metastază a infecției (meningită, artrită septică);
- microorganismul este potențial patogen pentru parenchimul pulmonar și nu este un colonizator al mucoasei căilor respiratorii superioare la persoanele sănătoase;
- testele serologice (care sunt acceptate ca înalt specifice) demonstrează o creștere de ≥ 4 ori a titrului de anticorpi în seruri perechi;
- izolarea *Legionella* spp. sau a virusului gripei din secretul respirator;
- testul urinar pozitiv pentru *Legionella pneumoniae*.

Etiologia se consideră *foarte probabilă*:

- în cazul probelor valide de spută cu rezultate pozitive ale sputoculturii (cu condiția respectării criteriilor citologice de validare a sputei și/sau prin confruntarea rezultatelor microscopiei și sputoculturii);
- titrul "acut" crescut (al IgM) către *C.pneumoniae, M.pneumoniae, Legionella pneumoniae* și *Coxiella burnetii* (în unele studii este considerat drept criteriu de etiologie definitivă).

Depistarea unor patogeni în secretul respirator automat îi clasifică drept agent etiologic definitiv - *Legionella*, micobacteria tuberculozei.

În managementul PC este important ca investigațiile, inclusiv cele microbiologice (mai ales dacă prelevarea specimenului nu a reușit), să nu fie cauza întârzierii antibioterapiei.

## CRITERII DE DIAGNOSTIC.
## PRINCIPII DE FORMULARE A DIAGNOSTICULUI CLINIC

Ghidurile recomandă stabilirea diagnosticului de pneumonie în baza tabloului clinic sugestiv pentru pneumonie şi focarului radiologic de infiltraţie pulmonară apărut recent [9,16,22,28,32].

Diagnosticul de certitudine de pneumonie comunitară se stabileşte în baza prezenţei unui focar de infiltraţie a parenchimului pulmonar, confirmat radiologic şi a cel puţin 2 semne clinice din cele ce urmează:

- febră la debutul bolii (> 38°C);
- tuse productivă;
- semne fizice de condensare pulmonară;
- leucocitoză peste 10 x $10^9$/*l* şi/sau devierea formulei leucocitare spre stânga (>10% nesegmentate) [9].

Marea majoritate a simptomelor, care tradiţional se consideră asociate pneumoniei (de exemplu febra, tusea), nu sunt specifice. Prin urmare, stabilirea diagnosticului de pneumonie este uneori dificilă datorită lipsei unor simptome şi/sau semne, în special la pacienţii taraţi, de vârstă înaintată sau cu pneumonii prin agenţi atipici.

Tabloul clinic al PC este variabil şi include în sine o constelaţie de manifestări cu semnificaţie diferită (*tabelul 4.2*). Woodhead M. consideră că febra peste 38°C, durerea pleurală, dispneea, tahipneea, semnele fizice de condensare pulmonară sunt cele mai semnificative pentru diagnosticarea pneumoniei (radiografia toracică fiind metoda de referinţă) [65]. Alt autor, Melbye, consideră că simptomele şi semnele "respiratorii" au o valoare predictivă mică, în special, la pacienţii taraţi, de vârstă înaintată, la care tabloul clinic deseori se manifestă doar prin astenie, manifestări neurologice sau gastrointestinale. În schimb, debutul recent este mult mai semnificativ pentru diagnosticul PC [43].

Standardul de aur pentru stabilirea diagnosticului de pneumonie, atât în practica medicală, cât şi în trialuri, deseori este considerat doar tabloul radiologic, în pofida faptului că radiografia nu are specificitatea şi sensibilitatea absolută. Prin urmare, confirmarea radiologică a pneumoniei este necesară întotdeauna. *În lipsa* (sau imposibilitatea efectuării) *examenului radiologic diagnosticul de pneumonie rămâne incert.*

Diagnosticul pneumoniei, bazat pe rezultatele tabloului clinic şi radiologic, reprezintă doar un diagnostic sindromal şi fără determinarea agentului patogen nu poate fi considerat un diagnostic nosologic. Etiologia PC, la rândul său, rămâne neidentificată în 25-60% cazuri datorită dificultăţilor de prelevare a sputei şi sensibilităţii reduse a metodelor bacteriologice [9].

În formularea diagnosticului se utilizează clasificarea pneumoniei în comunitară şi nosocomială. Uneori termenul "comunitară" se omite, subînţelegându-se. Termenul "nosocomială", dimpotrivă, trebuie concretizat de fiecare dată, astfel subliniind că

*Tabelul 4.2*

**CRITERIILE DIAGNOSTICE ALE PNEUMONIEI**

| *Criterii* | *Autorul, anul publicației* |
|---|---|
| Tuse + expectorații purulente + dispnee + crepitație sonoră<br>*sau*<br>Tuse frecventă și/sau expectorații purulente + dispnee + cel puțin un simptom/semn din: durere în hemitorace, matitate/submatitate, raluri crepitante/subcrepitante sau freamăt pleural | Verheij T., 1995 |
| Prezența a cel puțin două simptome/semne dintre: tuse recent instalată, dureri toracice, expectorații purulente sau hemoptizie, astenie recent instalată, febră ≥ 38°C, focar de raluri umede, cianoză, tahipnee și/sau dispnee | Jokinen C. și colegii, 1991 |
| Tuse + expectorații + semne fizice de infiltrație pulmonară | Dunlay J și col.,1987;<br>Hueston WJ, 1994;<br>Franks P, Gleiner JA, 1984 |
| Infecție respiratorie joasă acută (tuse și cel puțin un simptom dintre: expectorații, respirație șuierătoare, dispnee, disconfort/durere toracică cu o durată sub 21 zile).<br>Semne locale descoperite recent.<br>Cel puțin un simptom din: transpirații, frison, astenie, fatigabilitate, febră ≥38°C.<br>Excluderea altei afecțiuni, care ar necesita administrare de antibiotic. | Macfarlane JT, 1999 |

pneumonia a survenit ca și complicație a altor afecțiuni, pentru care pacientul a fost spitalizat.

Termenul "pneumonie cronică" actualmente nu este recunoscut de majoritatea specialiștilor, iar adjectivul "acută", formulat în diagnosticul clinic al pneumoniei, este de prisos.

Deși clasificarea clinicomorfologică este rar utilizată, atunci când pneumonia franc lobară este certă, în special la pacienții tineri, este bine să reflectăm acest lucru în diagnosticul clinic (care, de altfel, va fi echivalent cu diagnosticul de pneumonie pneumococică).

În diagnosticul clinic va fi reflectată etiologia pneumoniei, dacă este confirmată.

În formularea diagnosticului se va ține cont de localizarea infiltratului pneumonic, se va specifica neapărat gradul de severitate și complicațiile bolii.

În cazurile când pneumonia nu se rezolvă în termen (în următoarele 4 săptămâni) se stabilește diagnosticul de pneumonie trenantă.

***Exemple de formulare a diagnosticului***:

1. Pneumonie comunitară pe dreapta lobul inferior, cauzată de *Streptoccocus pneumoniae*, evoluţie severă, complicată cu şoc septic.

2. Pneumonie comunitară bilaterală, lobii inferiori, de etiologie neidentificată, evoluţie severă. Insuficienţă respiratorie acută (data). Pleurezie parapneumonică bilaterală.

3. Pneumonie comunitară pe stânga, segmentul 8, evoluţie uşoară, cauzată de *Mycoplasma pneumoniae*.

4. Pneumonie comunitară pe dreapta, lobul inferior, etiologie neidentificată, evoluţie trenantă.

***Bibliografie***


1. Barrett-Conner E. The nonvalue of sputum culture in the diagnosis of pneumococcal pneumonia. Am Rev Respir Dis 1970;103:845-848.
2. Bartlett J.G., Dowell SF., Mandell LA., et al. Practice guidelines for the manage ment of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000;31:347-382.
3. Bartlett J.G., Finegold S.M. Bacteriology of expectorated sputum with quantitative culture and wash technique compared to transtracheal aspirates. Am Rev Resp Dis 1978;117:1019.
4. Bartlett J.G., Mundy L. Current concepts: community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1995;333:1618-1624.
5. Bartlett J.G. Management of Respiratory Tract Infections, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 1999, 198 p.
6. Blasi F., Tarsia P., Aliberti S., et al. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae*. Semin Resp Crit Care Med 2005;26:617-624.
7. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. Eur Respir J 2004;24:171-181.
8. Botnaru V., Rusu D., Maximenco E. Protocolul Clinic Naţional „Pneumonia comunitară la adult". Chişinău, 2008, 44 p.
9. Botnaru V. Pneumonia extraspitalicească la adult: recomandări practice. Chişinău, 2004, 67 p.
10. Botnaru V. Pneumoniile: ghid de practică medicală. Chişinău, 1999, 98 p.
11. Botnaru V. Semiologia radiologică a toracelui. Chişinău 2005, 400 p.
12. Burman L.A., Trollfors B., Andersson B. Diagnosis of pneumonia by cultures, bacterial and viral antigen detection tests and serology with special reference to antibodies against pneumococcal antigens. J Infect Dis 1991;163:1087-1095.
13. Caldwell A., Glauser F.L., Smith W.R., et al. The effects of dehydration on the radiographic and pathologic appearance of experimental canine segmental pneumonia. Am Rev Respir Dis 1975;112:651-654.
14. Cassiere H., Rodrigues J.C., Fein AM. Delayed resolution of pneumonia. Postgrad Med 1996;99:151-158.

15. Croce M.A., Fabian T.C., Waddle-Smith L., et al. Utility of Gram's stain and ef ficacy of quantitative cultures for posttraumatic pneumonia: a prospective study. Ann Surg 1998;227:743-751.
16. Dunlay J., Reinhardt R., Roi L.D. A placebo-controlled, double-blind trial of erythromycin in adults with acute bronchitis. J Fam Pract 1987;25(2):137-141.
17. Farina C., Arosio M., Vailati F., et al. Urinary detection of Streptococcus pneumoniae antigen for diagnosis of pneumonia. Microbiologica 2002;25:259-263.
18. File T.M. Community-acquired pneumonia. Lancet 2003;362:1991-2001.
19. Fine M.J., Orloff J.J., Rihs J.D., et al. Evaluation of housestaff physiciansę prepara tion and interpretation of sputum gram stains for community-acquired pneumonia. J Gen Intern Med 1991;6:189-196.
20. Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A., et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a metaanalysis. JAMA 1996;275:134-141.
21. Fishman J.A. Approach to the patient with pulmonary infection. In: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 3d ed., New York, McGraw-Hill, 1998, pp. 661-699.
22. Franks P., Gleiner J.A.The treatment of acute bronchitis with trimethoprim and sulfamethoxazole. J Fam Pract 1984;19(2):185-190.
23. Geeler R.W., Gremillion D.H., McAllister C.K, et al. Microscopic and bacteriological comparison of paired sputa and transtracheal aspirates. J Clin Microbiol 1977;6:396-401.
24. Gleckman R., De Vita J., Hibert D., et al. Sputum gram stain assessment in community-acquired bacteremic pneumonia. J Clin Microbiol 1988;26:846-849.
25. Grayston J.T., Aldous M.B., Easton A., et al. Evidence that Chlamydia pneumoniae causes pneumonia and bronchitis. J Infect Dis 1993;168:1231-1235.
26. Halsey P.B., Albaum M.N., Li Y.H., et al. Do pulmonary radiographic findings at presentation predict mortality in patients with community-acquired pneumonia? Arch Intern Med 1996;156:2206-2210.
27. Holmberg H., Bodin L., Jonsson I., et al. Rapid aetiological diagnosis of pneumonia based on routine laboratory features. Scand J Infect Dis 1990;5:537-545.
28. Hueston W.J., Schiaffino M.A. Antibiotic choice and patient outcomes in com munity acquired pneumonia. J Am Board Fam Pract 1994;7(2):95-99.
29. Jay S.J., Johanson W.G., Pierce A.K. The radiographic resolution of Streptococcus pneumoniae pneumonia. Clinical features and differential diagnosis. Chest 1992;102:715-719.
30. Jefferson H., Dalton H.P., Escobar M.R., et al. Transportation delay and the microbiological quality of clinical specimens. Am J Clin Pathol 1975;64:689-701
31. Johnson J.L. Slowly resolving and nonresolving pneumonia: questions to ask when response is delayed. Postgrad Med 2000;108(6):115-122.
32. Jokinen C. Pneumonia in adults. Duodecim 1992;108(20):1803-8.
33. Kalin M., Lindberg A.A., Tunevall G. Etiological diagnosis of bacterial pneumonia by gram stain and quantitative culture of expectorates. Scand J Infect Dis 1983;15:153.
34. Leroy O., Santre C., Beuscart H., et al. A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. Intensive Care Med 1995;21:24-31.

35. Lettinga K.D., Verban V., Weverly GJ., et al. Legionnaires disease at a Dutch flower show: prognostic factors and impact of therapy. Emerg Infect Dis 2002;8:1448-1454
36. Lim W.S., Baudouin S.V., George RC, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: update 2009 Thorax 2009;64:III1-55.
37. Lim W.S., Lewis S., Macfarlaine JT. Severity prediction rules in community-acquired pneumonia: a validation study. Thorax 2000;55:219-223.
38. Macfarlane J. Lower respiratory tract infection and pneumonia in the community Semin Respir Infect 1999;14(2):151-162.
39. Macfarlane J.T., Miller A.C., Roderick Smith W.H., et al. Comparative radiographic features of community acquired Legionnaires¢ disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia, and psittacosis. Thorax 1984;39:28-33.
40. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A., et al. Infections Diseases Society of America/ American Thoracic Society Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007;44:s27-72.
41. Marrie T.J. Community-acquired pneumonia. New York 2001, 925 p.
42. Marston B.J., Plouffe J.F., File T.M., et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization: results of a population-based active surveil lance study in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incindece Study Group. Arch Intern Med 1997;157:1709-1718.
43. Melbye H., Straume B., Aasebo U., et al. The diagnosis of adult pneumonia in general practice. The diagnostic value of history, physical examination and some blood tests. Scand J Prim Health Care 1988;6:111-117.
44. Metlay J.P., Fine M.J. Testing strategies in the initial management of patient with community-acquired pneumonia. Ann Intern Med 2003;138:109-118.
45. Metlay J.P., Kapoor W.N., Fine M.J. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. JAMA 1997;278:1440-1445.
46. Mittl R.L., Schwab R.J., Duchin J.S., et al. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:630-638.
47. Moine P., Vercken J.B., Chevret S., et al. Severe community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and prognosis factors. Chest 1994;105:1487-1495.
48. Murdoch D.R., Laing R.T., Mills G.D., et al. Evaluation of a rapid immunochromato graphic test for detection of Streptococcus pneumoniae antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. J Clin Microbiol 2001;39:3495-3498.
49. Murray P.R., Washington J.A. Microscopic and bacteriologic analysis of expecto rated sputum. Mayo Clin Proc 1975;50:339-342.
50. Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A. et al. American Thoracic Society Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia Diagnosis, assessment of severity and initial antimicrobial therapy, prevention Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1730-1754.
51. Opravil M., Marincek B., Fuch W.A., et al. Shortcomings of chest radiography in detecting Pneumocystis carinii pneumonia. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1994;7:39-43.

52. Plouffe J.F., File T.M., Breiman R.F., et al. Reevaluation of the definition of Legionnaires' disease: use of the urinary antigen assay Clin Infect Dis 1995;20:1286-1291.
53. Pollock H.M., Hawkins E.L., Bonner J.R., et al. Diagnosis of bacterial pulmonary infections during quantitative protected catheter cultures obtained during bronchos copy. J Clin Microbiol 1983;17:255.
54. Reed W.W., Byrd G.S., Gates R.H., et al. Sputum Gram's stain in community-acquired pneumococcal pneumonia: a meta-analysis. West J Med 1996;165:197-204
55. Rome L., Murali G., Lippmann M. Nonresolving pneumonia and mimics of pneumonia. Med Clin North Amer 2001;85:1511-1530.
56. Shelhamer J.H., Gill V.J., Quinn T.C., et al. The laboratory evaluation of opportu nistic pulmonary infections. Ann Intern Med 1996;124:585-599.
57. Sillis M. The limitations of IgM assays in the serological diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections. J Med Microbiol 1990;33:253-258.
58. Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA, et al. C-reactive protein. A clinical marker in community-acquired pneumonia. Chest 1995;108:1288-1291.
59. Syrjala H., Broas M., Suramo I., et al. High resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 1998;27:358-363.
60. Van Scoy RE. Bacterial sputum cultures: a clinicianęs view-point. Mayo Clin Proc 1977;52:39-44.
61. Verheij T.J.M., Hermans J., Kaptein A., Mulder J. Acute bronchitis: course of symptoms and restrictions in patients' daily activities. Scand J Prim Health Care 1995;13(1):8-12.
62. Verheij T.J.M. Diagnosis and prognosis of lower respiratory tract infections: a cough is not enough. Br J Gen Pract 2001;51(464):174-175.
63. Vikerfors T, Brodin G, Grandien M, et al. Detection of specific IgM antibodies for the diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections: a clinical evaluation. Scand J Infect Dis 1988;20:601-610.
64. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., et al. ERS Tasc Force in collaboration with ESCMID: Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur Respir J 2005; 26:1138-1180.
65. Woodhead M., Macfarlane J., McCracken J. et al. Prospective study of the aetiol ogy and outcome of pneumonia in the community. Lancet 1987;1(8534):671-674
66. Woodridge J.H. Pulmonary bacterial and viral infections. In: A radiologic approach to diseases of the chest (Freundlich IM and Bragg DG eds.), Baltimore, Williams and Wilkins, 1992, pp.245-262
67. Чучалин А.Г., Синопальников АИ, Страчунский ЛС. Пневмония. Москва 2006, 464 с.
68. Чучалин А.Г., Синопальников А.И. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. Москва, 2005, 198 с.

*Capitolul V*

# PNEUMONII BACTERIENE

## PNEUMONIA PNEUMOCOCICĂ

### Etiopatogenie

*Streptococcus pneumoniae*, coc Gram pozitiv, ramâne şi în continuare cel mai frecvent agent etiologic al pneumoniei bacteriene. Cazurile de îmbolnăvire sunt de obicei sporadice, mai frecvente în anotimpurile reci şi umede (iarna, primăvara), cu predominarea la bărbaţi. Tipic *Streptococcus pneumoniae* provoacă pneumonia franc lobară.

Pneumococul este un germene habitual al căilor respiratorii superioare la 5-25% populaţie, rata purtătorilor scăzând cu avansarea în vârstă. Se cunosc peste 80 tipuri antigenice în funcţie de conţinutul capsular de polizaharide, dintre care serotipul III are o agresivitate deosebită. Imunitatea după infecţia suportată este probabil tipospecifică.

***Pneumonia lobară*** (pneumonie franc lobară, pneumonie crupoasă, pleuro-pneumonie) este o alveolită exsudativă fibrinoasă, care realizează un condensat cu o evoluţie stadială şi interesează unul sau mai mulţi lobi pulmonari, sau mai multe segmente. Deoarece pleura este neapărat implicată în procesul patologic, aceasta se mai numeşte pleuropneumonie, iar evoluţia de obicei gravă a condiţionat denumirea de pneumonie crupoasă (Botkin S.P.), întâlnită în literatura de limbă rusă, prin asemănare cu crupul difteric.

Ajunşi prin aspiraţie sau inhalare la nivelul alveolelor pneumococii proliferează şi declanşează o reacţie inflamatorie, ce debutează cu hiperemie şi producerea unui exsudat alveolar bogat în proteine. Acest exsudat este un mediu excelent pentru proliferarea germenilor şi pentru răspândirea lor (scurgerea dintr-un sac alveolar în altul prin porii Kohn, diseminarea bronhogenă în alte teritorii pulmonare prin tuse, mişcări respiratorii, gravitaţie).

Tipic evoluţia procesului inflamator parcurge 4 stadii (*figura 5.1*):

- în *stadiul de congestie* are loc hiperemia capilarelor, formarea abundentă de exsudat seros intraalveolar, înmulţirea intensă a germenilor;

- stadiul următor survine peste 24-48 ore şi durează 2-4 zile. Macroscopic teritoriul pulmonar afectat apare de culoare roşie-cărămizie, de consistenţă fermă (fragmentele pulmonare puse în apă cad la fundul vasului), ceea ce a determinat termenul de *stadiu de hepatizaţie roşie*. Microscopic spaţiul alveolar este ocupat de fibrină, neutrofile, hematii (extravazarea cărora de rând cu hiperemia determină coloraţia), peretele alveolar este îngroşat, dar cu integritatea păstrată;

- în *stadiul de hepatizaţie cenuşie* începe resorbţia cu liza şi dezintegrarea eritrocitelor, leucocitelor şi reţelei de fibrină. Are loc fagocitoza intensă a pneumococilor de către macrofage şi polimorfonucleare. Culoarea devine cenuşie datorită dispariţiei hiperemiei şi hemolizei eritrocitelor extravazate;

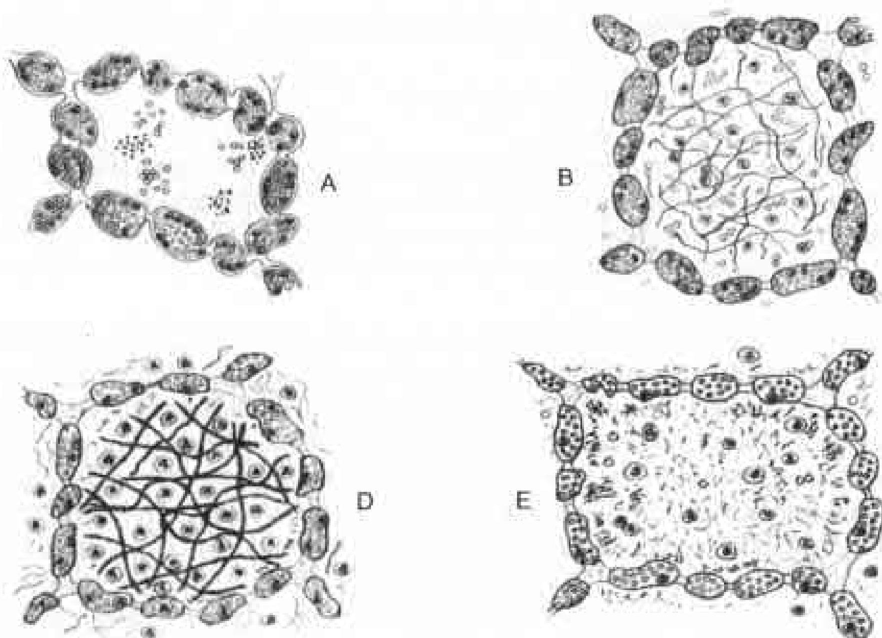



*Figura 5.1*
Tabloul microscopic în pneumonia franc lobară (schemă).

- în *stadiul de rezoluție* are loc refacerea structurii alveolare normale prin resorbția exsudatului.

**Tabloul clinic al pneumoniei franc lobare**

Debutul este de cele mai multe ori brusc, cu frison "solemn", de obicei unic (frisoanele repetate sugerează un alt diagnostic), care durează în jur de 30 minute și poate fi însoțit de cefalee, vomă.

Urmează febra, junghiul toracic, tusea, dispneea și expectorația, astenia și durerile musculare.

Febra imediat urmează frisonului și rapid atinge 38-40,5°C. Persistă "în platou" până la zilele a 7-10-a în cazurile netratate sau cedeză, de obicei, rapid sub 37°C la antibioticoterapie adecvată.

Jinghiul toracic apare la scurt timp după frison, sub aspectul unei dureri violente și accentuate la inspirație profundă, tuse *etc*. (inflamație pleurală în zona lobului sau segmentului afectat). În afectarea lobilor inferiori durerea pleurală poate simula afecțiuni abdominale.

Tusea apare de regulă la 24-36 ore după frison. Inițial rară și fără expectorație, se intensifică progresiv, devine productivă, cu expectorație caracteristică ruginie, aderentă și redusă cantitativ (în următoarele zile sputa devine fluidă, albicioasă, crește cantitativ).

Dispneea corelează cu întinderea condensării pneumonice. Mecanismul dispneei este atât central (toxic, hipoxic), cât și pulmonar prin creșterea rigidității pulmonare.

Starea generală este, de obicei, mai gravă decât o sugerează întinderea leziunii pulmonare. Pot apărea fenomene nervoase: agitație, delir, insomnie, somnolență, torpoare.

Examenul obiectiv poate releva modificări ale stării de conștiență, poziție forțată pe partea afectată, febră, tegumente calde și umede, hiperemie a pomeților (mai mult pe partea pneumoniei), herpes nazolabial, limba uscată și cu depozite albicioase.

La examenul aparatului respirator se pot atesta semne variate în raport cu stadiul bolii:

- în stadiul de debut: posibilă o ușoară rămânere în urmă a hemitoracelui pe partea lezată; vibrație vocală diminuată; sunet submat cu o ușoară nuanță timpanică; murmur vezicular diminuat, crepitație nesonoră (*crepitatio indux*);

- în stadiul clinic de stare a bolii - manifestările sindromului de condensare pulmonară: rămânerea în urmă a hemitoracelui pe partea lezată poate fi mai pronunțată; vibrație vocală exagerată; sunet mat (nu se modifică cu poziția bolnavului); suflu bronșic patologic și frotație pleurală, bronhofonie, pectorilocvie afonă;

- în stadiul clinic de resorbție: vibrația vocală mai puțin exagerată treptat revine la normală; sunetul percutor submat treptat revine la normă; respirația bronhoveziculară (respirație suflantă, respirație mixtă) revine la murmur vezicular; crepitație sonoră (*crepitatio redux*), posibil raluri umede (raluri subcrepitante) mici.

Examenul aparatului cardiovascular atestă tahicardie concordată cu febra, diminuarea zgomotelor cardiace, micşorarea TA, eventual, semne de miocardită. La nivelul aparatului digestiv se pot constata hiperemia faringiană, subictericitatea sclerelor, în formele grave - ileus dinamic. La examenul sistemului nervos central, pe lângă tulburările de conştienţă, se pot observa semnele de afectare a meningelor.

Tabloul clinic descris este tipic pentru pneumonia pneumococică la oamenii anterior sănătoşi. De multe ori însă, în special la taraţi, vârstnici şi copii simptomele sunt mult mai slab pronunţate, iar radiologic şi morfologic se atestă ***bronhopneumonia***. Prin cercetări bacteriologice a fost ferm stabilit că pneumococul este cauza pneumoniilor lobare (crupoase) - cu tabloul clinic respectiv şi cu modificările radiologice tipice de infiltrat limitat la un lob (câteva segmente) cu bronhogramă aerică tipică şi că pneumococul mai poate produce şi bronhopneumonie.

## Explorări paraclinice

***Examenul radiologic*** (în 2 incidenţe):

- evidenţiază o opacitate de tip alveolar, care ocupă un lob (unul sau câteva segmente), bine delimitată, omogenă, de intensitate subcostală/costală, de formă triunghiulară cu vârful în hil şi baza la periferie (aspect mai bine precizat pe radiogramele de profil);
- la bolnavii, la care segmentul interesat este retrocardiac, zona condensării poate scăpa examenului radiologic de rutină, întotdeauna fiind necesare şi radiografii de profil;
- mediastinul nu prezintă modificări;
- în evoluţia resorbţiei infiltratul pneumonic devine mai puţin omogen, prezentând aspect de fragmente (focare) diferite (*figura 5.2*);
- către zilele a 12-15-a în terenul afectat rămâne doar o zonă de accentuare reticulară a desenului pulmonar; în cazurile cu un început tardiv al tratamentului normalizarea aspectului radiologic se poate reţine până la zilele a 25-30-a;
- un revărsat pleural minim sau mediu poate modifica aspectul radiologic al pneumoniei pneumococice;
- în formele bronhopneumonice imaginea radiologică este caracterizată prin opacităţi nodulare de mărimi variabile, rău delimitate, de intensitate redusă.

Hemograma evidenţiază:

- leucocitoză (10 000-25 000 /*mm*$^3$) şi/sau deviere spre stânga a formulei leucocitare (prezentă în 80% cazuri);
- eozinopenie (în perioada acută a bolii);
- în cazurile cu reactivitate scazută şi la vârstnici numărul leucocitelor este puţin crescut sau rămâne normal (în circa 25% cazuri);
- leucopenia este un indicator de pronostic sever.

VSH este accelerată de obicei la 40-50 *mm*/oră, uneori la 100 *mm*/oră.

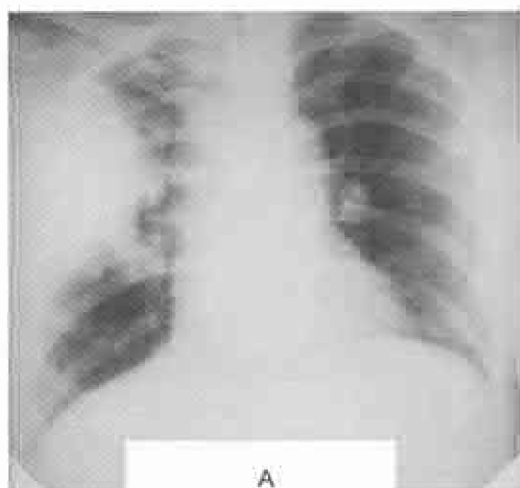






*Figura 5.2*

Tabloul radiologic în pneumonia franc lobară.

Radiografia toracică în incidențele posteroanterioară (A) și laterală dreaptă (B) prezintă opacitatea pulmonară de tip alveolar în lobul superior drept. Opacitatea apare omogenă (A), iar la periferie și în incidența laterală se prezintă cu aspect de fragmente în rezultatul involuției infiltratului pneumonic sub antibioterapie. La incidența laterală se observă delimitarea certă a opacității la nivelul scizurii orizontale.

Fibrinemia este crescută, de rând cu proteina C-reactivă, gamaglobulinemia și alte reacții de fază acută. Hiperbilirubinemia neconjugată inconstantă se explică prin liza hematiilor în alveole. Hipoxemia și alcaloza respiratorie sunt consecințe ale șuntului dreapta-stânga intrapulmonar și tahipneei reflexe.

Analiza chimică a sângelui (constantele biochimice hepatice, renale, glicemia) nu oferă informații specifice. Modificările acestor indici pot semnala existența bolilor asociate (care în mare măsură determină pronosticul bolii) sau, în pneumoniile severe complicate cu sepsis sever, insuficiența multiplă de organe. Nivelele majorate ale proteinei C-reactive și ale lactatdehidrogenazei sunt recunoscute ca și marcheri ai pronosticului sever al pneumoniei.

***Examenul microbiologic***

*Bacterioscopia.* Pe frotiurile de spută colorate Gram se identifică hematii, parțial lizate, leucocite neutrofile în număr mare și diplococi Gram pozitivi, dispuși în lanțuri scurte (nu mai puțin de 10 pe câmp la microscopia de imersie), în parte fagocitați de neutrofile. În unele laboratoare pentru confirmarea definitivă a faptului că streptococul observat la bacterioscopie este *S.pneumoniae* se folosește reacția de umflare a capsulei microorganismului la adăugarea de ser antipneumococic polivalent.

Recoltarea sputei pentru examenul bacteriologic (*sputocultura*) trebuie făcută înainte de instituirea tratamentului cu antibiotice. Se apreciază antibiograma.

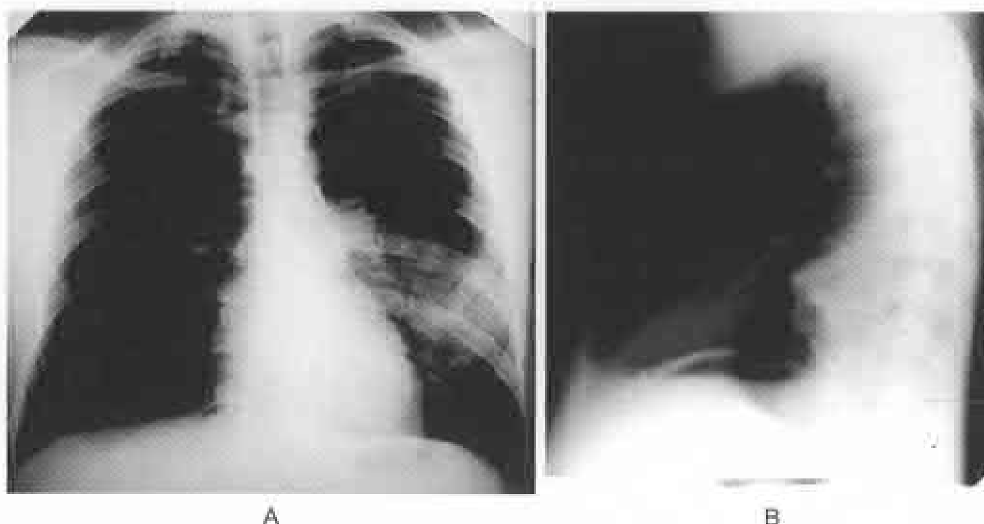



*Figura 5.3*
Pneumonie prin *Streptococcus pneumoniae* (franc lobară)
La radiografia toracică apare opacitatea pulmonară de tip alveolar, de intensitate subcostală, situată pe stânga, în lobul inferior. La incidența posteroanterioară (A) opacitatea este difuză, sistematizată, neomogenă. Hilul pulmonar este lărgit pe stânga, contopindu-se cu opacitatea. La incidența laterală stângă (B) opacitatea este omogenă, de formă triunghiulară și cu contur net. Partea cea mai intensă a opacității este dispusă cu bază lată spre pleura viscerală.

*Hemoculturile* pot fi pozitive pentru pneumococi în 20-30 % cazuri, în special la pacienții cu pneumonii severe, cu condiția prelevării sângelui până la administrarea primelor doze de antibiotic. La respectarea acestor condiții pneumococul poate fi detectat și *în lichidul pleural*.

Testul imunocromatografic de identificare a *antigenului pneumococic în urină* poate fi utilizat pentru diagnosticarea rapidă a infecției cu pneumococ, în special în pneumoniile severe, când antibioterapia țintită (pe *S.pneumoniae*) este importantă.

*Puls-oximetria* este indicată în toate cazurile de pneumonie pentru monitorizarea saturației cu oxigen a sângelui arterial periferic, precum și pentru evaluarea oxigenoterapiei. La pacienții cu semne de insuficiență respiratorie este necesară și evaluarea globală a schimbului gazos (determinarea *presiunii parțiale a oxigenului* și *a bioxidului de carbon* în sângele arterial sistemic).

## Diagnostic pozitiv

Pneumonia pneumococică se va suspecta în toate cazurile de febră, însoțită de junghi toracic, dispnee și tuse. Anamnestic vor mai contribui debutul brusc, frisonul solemn, evoluția tusei și expectorației. Obiectiv se atestă semnele de condensare pulmonară confirmată radiologic prin opacitatea triunghiulară (segmentară sau lobară) pe aceeași zonă.

Rezultatul bacterioscopiei sputei este concludent doar dacă se folosește reacția de umflare a capsulei. Examenul bacteriologic al sputei identifică germenele, însă doar în circa 50% cazuri. Diagnosticul microbiologic este indubitabil în cazurile cu hemoculturi pozitive și la confirmarea antigenului pneumococic în urină.

## Diagnostic diferențial

Sindromul de condensare pulmonară însoțit de opacitatea lobară sau segmentară radiologic impune diagnosticul diferențial cu:

- tuberculoza pulmonară (lobită tuberculoasă, pneumonie cazeoasă). Pentru o afecțiune specifică pledează: antecedentele personale sau familiale pozitive, sindromul de impregnare bacilară instalat treptat (astenie, scădere ponderală, inapetență, transpirații nocturne, subfebrilități), debutul insidios, hemoptizia, schimbările modeste la auscultație, hemograma și VSH puțin modificate, localizarea în lobii superiori, lipsa involuției radiologice sub terapia antimicrobiană nespecifică timp de 10-14 zile, evidențierea bacilului Koch în spută sau în lichidul de spălătură gastrică.

- infarctul pulmonar. Apare în prezența flebitelor sau altor factori de risc ai tromboembolismului pulmonar (intervenții chirurgicale, tumori maligne, naștere, fractură, insuficiență cardiacă). Debutul este cu dispnee, sputa hemoptoică (și nu ruginie) - când prezentă - apare de la început. Junghiul toracic se întâlnește rar, dar când prezent - precede febra. Electrocardiografic și ecocardiografic se depistează semne de cord pulmonar acut. Scintigrafia pulmonară (de perfuzie și de ventilație) de rând cu angiografia arterei pulmonare (metoda clasică sau angioscaner la HRCT) au rolul decisiv.

- cancerul bronhopulmonar (cu atelectazie uni- sau polisegmentară). De regulă, bărbat de peste 45 ani, mare fumător. În formele avansate semne de impregnare canceroasă, eventual adenopatie hilară.

- pleurezia. La stabilirea diagnosticului corect contribuie caracterul mobil (modificabilă cu schimbarea poziției corpului) al matității percutorii, diminuarea (abolirea) freamătului vocal și a murmurului vezicular pe aria respectivă (sindromul fizic de colecție lichidiană pleurală). Dificultăți mai mari prezintă pleurezia încarcerată. Ele pot fi depășite prin ecografie toracică, radiografie de profil, tomografie convențională sau computerizată.

Manifestări foarte pronunțate de infecție acută cu modificări grave de hemogramă și semne fizice de afectare pulmonară apar și în abcesul pulmonar. Dificultățile de diagnostic diferențial sunt mai mari în faza precedentă drenării abcesului, dar prin examen polipozițional se confirmă caracterul nesistematizat al opacității (nu respectă limitele segmentului, segmentelor). Ulterior apar sputa abundentă urmată de o ameliorare a stării generale, eventual suflul cavernos și hipersonoritatea timpanică circumscrisă; imaginea hidroaerică radiografic contribuie la diagnosticarea corectă.

Greutăți semnificative de diagnostic diferențial apar în forma bronhopneumonică a pneumoniei pneumococice (la copii, bătrâni, tarați) datorită debutului mai puțin brutal și semnelor fizice mai slab exprimate.

## Evoluție, complicații, prognostic

La copii pneumonia pneumococică adesea evoluează cu junghi abdominal periombilical însoțit de vome (simulează apendicita acută) sau cu convulsii, delir, redoare occipitală (simulează meningita).

La vârstnici pneumonia frecvent se manifestă prin adinamie, inapetență, torpoare, sau din contra - halucinații, agitație, delir, semnele respiratorii rămânând pe planul doi, ceea ce contribuie la greșeli de diagnostic.

În absența tratamentului antibiotic (evoluția naturală a bolii) pneumonia pneumococică evoluează 7-12 zile cu vindecare în marea majoritate a cazurilor la persoanele tinere fără tare organice. În evoluția naturală sfârșitul perioadei de stare este de regulă brusc (normalizarea temperaturii timp de o zi, însoțită de transpirații profuze - "criza pneumonică") și mai rar în "*lisis*" - normalizarea temperaturii timp de 2-4 zile.

Termenii resorbției radiologice depind de starea bolnavului. Dintre toți bolnavii spitalizați cu pneumonie pneumococică doar circa 60% au un tablou radiologic normal după 8 săptămâni de la stabilirea diagnosticului cu inițierea antibioterapiei. La tineri și persoane sănătoase rezolvarea radiologică se observă în 3 săptămâni. La vârstnici și în cazul complicațiilor radiografia se normalizează în 12 săptămâni. Pneumofibroza reziduală, indurările pleurale pot fi decelate și după 2-3 luni (de la inițierea tratamentului), în special la vârstnici.

Mai ales în perioada preantibiotică, dar și în prezent în formele severe sau la bolnavii tarați, pneumonia pneumococică duce la deces, rata totală a mortalității fiind de 5%. Letalitatea în pneumonia pneumococică la bolnavii spitalizați este de 12%, iar în pneumonia cu bacteriemie secundară ea atinge 20-30%. De altfel, s-a observat că nici penicilina, nici alt antibiotic nu scade letalitatea în pneumonia severă cu bacteriemie secundară în primele 5 zile.

Printre factorii de prognostic nefavorabil al pneumoniei pneumococice sunt:

- vârste extreme (sub un an sau peste 60 de ani);
- hemoculturi pozitive;
- interesarea mai multor lobi pulmonari;
- numărul de leucocite sub 5000 /$mm^3$;
- glicemii peste 11 *mmol/l*;
- tare organice severe (ciroza hepatică, insuficiența cardiacă congestivă, etilism cronic, uremie) și stările imunodeficitare (tratament imunosupresiv, splenectomie sau asplenie funcțională *etc.*);

- hipotermia;
- implicarea pulmonară întinsă;
- evoluția severă a bolii și apariția complicațiilor ei (în special, stările confuzi onale, hipotensiunea, tahicardia excesivă, șocul septic și insuficiența multiplă de organe, pneumonia progresivă, răspândirea infecției - endocardită, meningită);
- implicarea serotipurilor III sau VIII de pneumococi.

Complicații ale pneumoniei pneumococice sunt:

1. pleurezia serofibrinoasă (aseptică), produsă printr-o reacție de hipersensibilitate la antigenii pneumococici, se întâlnește la aproximativ 1/3 bolnavi. După momentul apariției în cursul pneumoniei se deosebesc pleurezia de însoțire (parapneumonică) și pleurezia ce urmează pneumonici (metapneumonică). Cantitatea de lichid (steril) este mică sau moderată. Se resoarbe în 1-2 săptămâni sub tratament antiinflamator. Semnificația clinică constă în prelungirea (sau reapariția) subfebrilității și a durerilor pleurale.

2. pleurezia purulentă (empiemul pleural). Din fericire se întâlnește rar - sub 1% cazuri. Se manifestă prin dureri pleurale, sindrom de colecție lichidiană pleurală, febră și alte semne de impregnare bacilară (leucocitoză cu deviere spre stânga a formulei leucocitare, VSH crescută *etc.*), necesită evacuarea lichidului prin tubul de dren cu aspirare continuă.

3. abcesul pulmonar. Se produce foarte rar, de obicei în infecția cu tipul III de pneumococ sau în asocierea unei infecții cu germeni anaerobi.

4. organizarea pneumoniei este o complicație rară, care se produce în caz de resorbție întârziată a exsudatului alveolar și prin intervenția fibroblaștilor, cu constituirea unei zone de fibrozare severă - "carnificare".

5. stările septice, inclusiv șocul septic.

6. suprainfecția - după un tratament cu antibiotice multiple (extrem de rar după tratamentul numai cu penicilină) ameliorarea stării bolnavului și dispariția febrei este urmată de reapariția febrei, tusei și de extinderea pneumoniei. Cel mai frecvent suprainfecția se produce cu germeni Gram negativi (*E.coli, Pseudomonas, Enterobacter, Proteus*) și, de obicei, rămâne nediagnosticată.

Complicații rare sunt și:

7. insuficiența cardiacă acută;
8. rezoluția întârziată (peste 4 săptămâni);
9. pericardita purulentă;
10. endocardita pneumococică;
11. meningita pneumococică;
12. glomerulonefrita.

Artrita septică, dilatația gastrică acută, ileusul paralitic sunt complicații rarisime.

## Tratamentul etiologic

Pentru cazurile ușoare de pneumonie (cu tulpini de pneumococ penicilin-sensibile) se poate administra amoxicilina 0,5-1,0 *g* la 8 ore sau fenoximetilpenicilina (penicilina V) *per os*, 0,5 *g* la 6 ore. Penicilina V se mai poate folosi pentru continuarea antibioterapiei după ce s-a obținut afebrilitatea cu penicilină pe cale parenterală.

Pentru tratamentul parenteral al pneumoniilor pneumococice necomplicate se folosește benzilpenicilina (penicilina G) administrată i.m. 1-2 *mln U* la 4-6 ore (sau procain benzilpenicilina (procain penicilina G) administrată i.m. câte 600 000-1 200 000 *U* la 12 ore.

În pneumoniile pneumococice necomplicate rezultate la fel de bune se pot obține cu un macrolidic (spre exemplu, eritromicina 1,0 *g* la 6 ore).

Sub tratament antibiotic febra dispare în 24-72 ore, starea toxică se ameliorează în aceiași termeni, iar sindromul clinic de condensare regresează ceva mai lent (5-7 zile), urmat de resorbția radiologică la a 10-14-a zi.

Dacă după maxim 4 zile de tratament antibacterian nu se obține afebrilitatea, trebuie considerată posibilitatea de:

- pneumonie cu altă etiologie decât cea pneumococică;
- complicații (pericardită, meningită *etc.*);
- infecție cu tulpini de pneumococ rezistent la peniciline sau la alte antibiotice uzuale;
- reacție adversă la medicamente.

La suspecția de meningită sau pericardită doza penicilinei se majorează la 18-24 *mln U*/zi, iar în empiem este necesară drenarea cavității.

*Streptococcus pneumoniae* își păstra sensibilitatea la penicilină pe parcursul a 4 decenii, în pofida utilizării pe larg a acesteia. Însă în anii 1980 au apărut primele comunicări despre tulpinile penicilin rezistente. Astfel că antibioticorezistența a devenit o problemă globală cu repercusiuni potențial severe. În ultimele decenii rezistența pneumococului atât la beta-lactame, cât și la alte grupuri de antibacteriene a sporit considerabil, fapt demonstrat și în studii multicentrice, în programe de supraveghere internaționale.

Se disting pneumococi antibioticorezistenți (PAR) - tulpini rezistente la peniciline sau polirezistente (la peniciline, cefalosporinele de generația I-II, macrolidice, tetracicline, co-trimoxazol). Rezistența pneumococului la penicilină rezultă din mutații genetice succesive, cu modificarea proteinelor bacteriene de legare a penicilinei-PBP (*penicillin-binding protein*) și micșorarea afinității pentru beta-lactame. Marea majoritate (circa 80%) a tulpinilor penicilinrezistente sunt prezentate de serotipurile 6A, 6B, 9, 14, 19F și 23F. Și, dimpotrivă, alte serotipuri - 1, 3, 4, 5, 11, 15, 18 - nu sunt asociate cu gene de antibiorezistență.

În caz dacă au fost depistate tulpini rezistente de pneumococ, este de așteptat și rezistența acestuia la macrolidice. Rezistența la celelalte antibiotice corelează direct

cu gradul de rezistenţă la peniciline. De exemplu, rezistenţa la eritromicină creşte în paralel cu sporirea numărului tulpinilor rezistente la penicilină. Dezvoltarea rezistenţei pneumococului la macrolide este legată de expresia genelor *erm* AM (responsabilă de metilarea ribozomală) şi *mef* E (conduce la alterarea pompei de eflux). Astfel tulpinile cu rezistenţa determinată de metilarea ribozomală sunt rezistente la tot rândul de macrolide, lincosamide, ketolide, streptogramină B. Tulpinile cu expresia genei *mef* E au rezistenţă moderată, care poate fi depăşită prin doze mari de macrolid şi rămân susceptibile la lincosamide, streptogramină B.

Deoarece nu a putut fi demonstrată producţia beta-lactamazelor de către pneumococi, preparatele combinate de aminopeniciline cu inhibitori de beta-lactamaze nu au nici un avantaj în tratamanetul infecţiilor cu tulpini penicilinrezistente. În astfel de cazuri medicamentul de elecţie este considerată vancomicina (2 *g*/zi). Rezultate bune se obţin şi cu cefalosporinele de generaţia III (cefotaxime, ceftriaxon, cu excepţia ceftazidimului), cu fluorochinolone respiratorii, cu clindamicină, carbapenemi. Opiniile privind importanţa clinică a rezistenţei pneumococului la peniciline sunt controversate. Acest fapt este determinat de decalajul efectului antibacterian *in vitro* şi *in vivo* - succesul clinic în pofida rezistenţei la antibacteriene conform testării în laborator. Penicilinorezistenţa (tulpinile intermediar rezistente) *in vitro* deseori poate fi depăşită (*in vivo*) şi prin majorarea dozelor de amoxicilină, de penicilină (de exemplu, peste 10 *mln U*/zi).

Fluorochinolonele de generaţii anterioare (ofloxacina, ciprofloxacina, pefloxacina) practic nu acţionează pe pneumococ. Noua generaţie de medicamente din această grupă, fluorochinolonele respiratorii (levofloxacina, moxifloxacina, sparfloxacina, lomefloxacina, fleroxacina) au o acţiune puternica antipneumococică, inclusiv şi pe tulpinele penicilinrezistente.

Aminoglicozidele nu sunt active pe pneumococi.

## Tratament simptomatic

Regimul la pat se va respecta pentru toată perioada febrilă. Pacientul trebuie să stea mai mult ridicat în pat decât strict la orizontală. Se va încuraja schimbarea frecventă a poziţiei corpului (întoarcerea de pe o parte pe cealaltă, semişezând) pentru a facilita respiraţia şi expectorarea sputei.

Consumarea fluidelor (la necesitate urgentă - administrare intravenoasă) este orientată spre corecţia dehidratării şi menţinerea unui debit urinar adecvat (peste 1,5 *l*/24 ore).

Regimul alimentar restrâns al primelor 1-2 zile din pneumonia cu evoluţie gravă (sucuri, compoturi, ceaiuri, fructe) treptat se extinde pe contul alimentelor bogate în vitamine, uşor asimilabile şi cu potenţial alergizant redus, limitând condimentele şi produsele iritante. Băuturile alcoolice şi fumatul sunt categoric interzise.

Antiinflamatoarele nesteroidiene se administrează cu scop analgezic în caz de pleurezie.

Oxigenoterapia poate fi indicată în cazurile cu insuficiență respiratorie; excepțional apare necesitatea intubării traheale cu ventilație asistată. Mucoliticele și bronhodilatatoarele se vor indica pentru a asigura permeabilitatea căilor respiratorii. Antitusivele se administrează doar în cazurile cu tuse frecventă, extenuantă.

În șocul infecțios-toxic se fac infuzii cu soluții macromoleculare și dopamină. Cazurile cu anemie severă vor necesita hemotransfuzii.

**Profilaxie**

Pneumonia cu *Streptococcus pneumoniae* poate fi prevenită prin imunizarea cu vaccin pneumococic a pacienților din grupul de risc. Sunt utilizate 2 vaccinuri pneumococice: unul polivalent, care conține 23 din cele peste 80 antigene polizaharidice pneumococice specifice de tip (germenii de aceste 23 tipuri antigenice produc 85-90% din formele severe de infecții cu pneumococ, inclusiv și PC cu bacteriemii secundare) și unul heptavalent, conjugat, proteic-polizaharidic.

Vaccinul 23-valent este recomandat copiilor cu vârsta peste 2 ani și adulților cu factori de risc pentru infecțiile pneumococice:

- vârsta peste 65 ani;
- instituționalizarea;
- demența;
- insuficiență cardiacă congestivă;
- boli cerebrovasculare;
- BPCO;
- pneumonii în antecedente;
- boli hepatice cronice;
- diabet zaharat;
- asplenie anatomică sau funcțională;
- licvororee (scurgere cronică de lichid cefalorahidian);
- imunodeficit [11].

Deși tabagismul este un factor de risc important pentru infecțiile pneumococice invazive chiar și la adulții tineri imunocompetenți, sistarea fumatului va fi preferabilă vaccinării [10].

Revaccinarea (unică, după 5 ani de la vaccinare) va fi recomandată la:

- vârstnici, cu condiția că au fost vaccinați până la vârsta de 65 ani;
- persoanele cu asplenie;
- imunocompromiși [11].

## BRONHOPNEUMONIILE

Morfologic bronhopneumonia constă din mai multe focare de alveolită în diverse stadii de evoluţie, situate în jurul unei bronhii mici (care poate avea un conţinut purulent) predominant în regiunile bazale. Deosebirea esenţială de pneumonia lobară este absenţa stadializării şi faptul că bronhopneumonia poate fi produsă de oricare dintre germeni.

Prin confluenţa mai multor focare poate afecta un lob întreg şi atunci se numeşte pneumonie "pseudolobară".

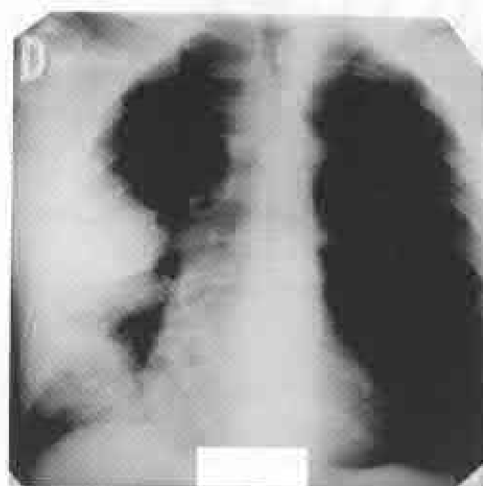
Etiologia foarte variată şi factorul "terenului" (vârsta, afecţiunile concomitente *etc.*) determină polimorfismul manifestărilor clinice. Caracteristic este debutul mai insidios faţă de pneumonia lobară (după o perioadă de câteva zile de manifestări ale bronşitei treptat se agravează tusea, apare febra şi alte manifestări ale sindromului de intoxicaţie).

Uneori predomină manifestările de impregnare infecţioasă (frison, febră, astenie, transpiraţii, cefalee, stare confuză), alteori simptomele respiratorii (tusea, dispneea, junghiul toracic fiind rar) sau chiar semnele de insuficienţă respiratorie acută.

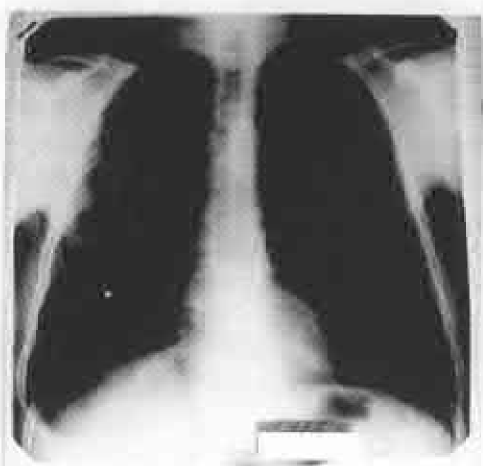
În funcţie de mărimea şi localizarea focarelor bronhopneumonice, foarte variat este şi spectrul manifestărilor fizicale: de la semnele clasice ale sindromului de condensare (în pneumonie "pseudolobară") până la modificări abea perceptibile pe zone circumscrise în pneumoniile mai puţin extinse şi situate mai adânc în parenchimul pulmonar (asimetrie de sunet percutor cu nuanţă submată; diminuarea locală a inspirului cu înăsprirea expirului pe aceeaşi zonă; raluri buloase mici unice şi crepitaţie fină, nesonoră pe o arie limitată).

Radiologic bronhopneumonia se prezintă prin multiple opacităţi diseminate în câmpurile pulmonare, diferite ca mărime, formă şi intensitate a imaginii, neomogene, cu contur difuz, raspândite şi variabile într-un timp scurt. Examenul radiologic deseori are rolul decisiv pentru a confirma prezenţa pneumoniei. De asemenea stabileşte localizarea, extinderea şi prezenţa complicaţiilor, este extrem de util pentru diagnosticul diferenţial cu alte afecţiuni bronhopulmonare.

Evoluţia bronhopneumoniei tinde a fi mai îndelungată faţă de pneumonia lobară. Pot apărea complicaţii septice locale (pleurezia purulentă para- şi metapneumonică, abcesul pulmonar, pericardita), complicaţii la distanţă (meningita purulentă, endocardita bacteriană, artrita septică, mediastinita, abcesul cerebral, abcesul muscular *etc.*) şi complicaţii cu mecanism toxicoalergic (şoc septic, insuficienţa cardiacă acută, ileusul paralitic, dilataţia gastrică acută, glomerulonefrita, hepatita).


A


B


C


D

*Figura 5.4*
Pneumonie cu agentul etiologic neidentificat.
Radiografia toracică în incidenţele PA (A) şi laterală dreaptă (B) la debutul bolii prezintă pneumonie subtotală pe dreapta; este implicat preponderent lobul mediu şi superior, mai puţin lobul inferior. Opacitatea de tip alveolar este omogenă, de intensitate costală, sistematizată, cu contururi clare. În lobul inferior (B) sunt focare mici de induraţie, pe alocuri confluente, cu contururi flu, nesistematizate. Hilul mult lărgit se contopeşte cu opacitatea. La radiografia de control (incidenţele PA şi stângă) după tratament antibacterian, la a 12-a zi (C,D) opacitatea este rezolvată. În locul ei desenul pulmonar este accentuat şi deformat, pleura este îngroşată.

## PNEUMONIA STREPTOCOCICĂ

Alte specii de streptococ decât *Streptococcus pneumoniae* - streptococii de grup A - produc doar 1% din pneumoniile extraspitalicești la persoanele anterior sănătoase, pe când la vârstnici și tarați (în special, în boli neurologice - ictus, demență - și afecțiuni ale esofagului) ponderea lor poate crește la 5-12%. Mai frecvent agentul etiologic este streptococul beta hemolitic de grup A (*Streptococcus pyogenes*), germene Gram pozitiv aerob sau anaerob facultativ. Pneumonii prin *S.pyogenes* mai pot fi înregistrate în timpul epidemiilor regionale de infecții cu streptococi de grup A, în legătură cu apariția unui nou tip M-antigenic. Foarte rar pneumonia streptococică este produsă de *Streptococcus viridans* (alfa hemolitic) - saprofit normal al cavității bucale. Streptococii B, fiind saprofiți, practic nu cauzează pneumonii la persoanele imunocompetente. Aceste microorganisme conduc la infecții severe la pacienții cu diabet zaharat, boli cronice, neoplazii. De asemenea ei determină infecții nosocomiale severe (stări septice și meningită) în serviciul neonatologic.

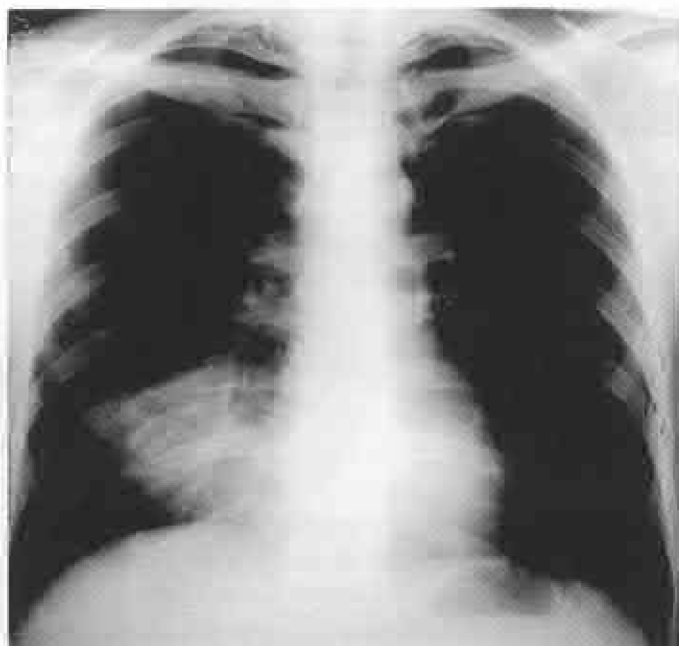
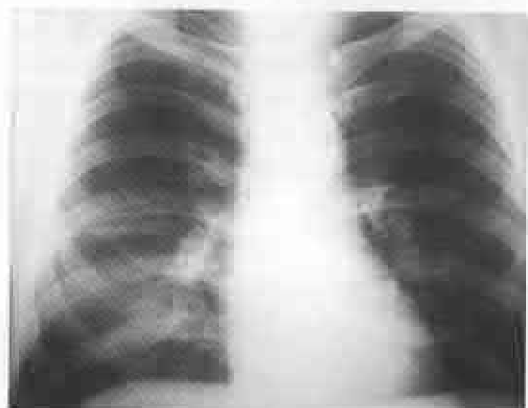


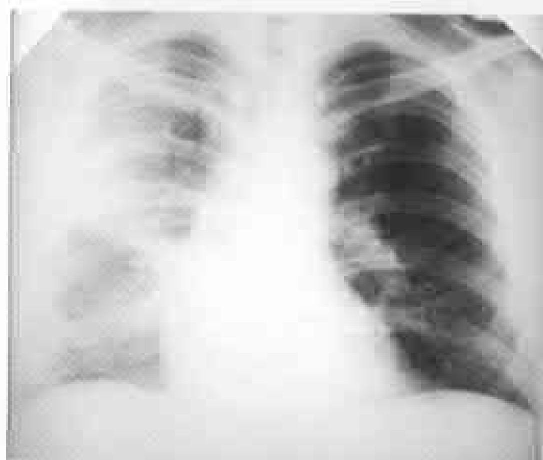
*Figura 5.5*
Pneumonie prin streptococi de grup A
La radiografia toracică în incidența posteroanterioară apare opacitatea de tip alveolar, omogenă, de intensitate subcostală, sistematizată care mai probabil ocupă lobul mediu (în favoarea implicării lobului mediu pledează și semnul siluetei din partea cordului și diafragmului). Hilul apare lărgit și confluează cu opacitatea.

De obicei, boala se dezvoltă după infecții virale ale căilor respiratorii superioare, tuse convulsivă, angină streptococică, erizipel sau alte infecții streptococice; poate să însoțească sau să fie o manifestare a septicemiei cu streptococ. Bacteriemia în aceste pneumonii se întâlnește în 10-15% cazuri.

De regulă, focarele sunt lobulare (focare bronhopneumonice), doar foarte rar prin extensie și confluență ele interesează un lob întreg (pneumonie "pseudolobară") sau ambii plămâni.



A



B



C

*Figura 5.6*
Pneumonie prin *Streptococcus pyogenes* la un pacient cu diabet zaharat necontrolat.
Radiografia toracică în incidența PA (A) la a 2-a zi de boală evidențiază pe dreapta, în câmpul inferior opacitate neomogenă, intensitate medie, caracter predominant interstițial.
La a 7-a zi de la debutul bolii (B, C) opacitatea a progresat, ocupând toată suprafața pulmonului drept.

PC prin streptococi de grup A este o pneumonie de cele mai dese ori severă, cu evoluţie fatală în 30-60% cazuri. Deseori se produce necroza părţii centrale a infiltratului inflamator (abcedare), iar leziunea bronşică poate evolua spre fibroză şi constituirea de bronşiectazii.

Pentru pneumoniile streptococice sunt caracteristice pleureziile (de obicei serofibrinoase sau serohemoragice), care se produc prin circulaţia retrogradă a limfei (de la hil spre pleură) secundar obstrucţiei rapide a căilor limfatice cu fibrină şi exsudat inflamator. Alte complicaţii importante pot fi empiemul (circa 20% cazuri), şocul toxic.

Prin urmare, pneumonia se va suspecta a fi streptococică în fiecare caz cu debut acut complicat cu pleurezie, prezentă chiar de la etapele iniţiale, sau dacă boala se dezvoltă după infecţii virale, după afecţiuni streptococice (cutanate *etc*).

Ca şi în alte tipuri de pneumonii bacteriene febra, dispneea, tusea şi junghiul toracic se instalează brusc. Frisonul se observă mai rar, probabil, în legatură cu incidenţa mai joasă a bacteriemiei faţă de pneumonia pneumococică şi, de regulă, este multiplu. Sputa poate fi hemoptoică, astenia şi mialgia sunt pronunţate, iar starea generală de regulă se afectează sever, deseori apare cianoza.

Prin examen fizic şi radiologic se atestă semnele de bronhopneumonie, cel mai adesea în asociere cu semnele epanşamentului pleural.

Hemograma indică leucocitoză (mai mică decât în pneumonia pneumococică) cu neutrofilie şi deviere spre stânga a formulei leucocitare.

Examenul bacteriologic al sputei evidenţiază streptococul hemolitic în 20-70% cazuri, dar este necesar de a determina grupa: streptococul din grupa A este un patogen pulmonar, pe când ceilalţi streptococi hemolitici, mai probabil, că sunt saprofiţi. O semnificaţie mai mare o are evidenţierea agentului în lichidul pleural şi în hemocultură. Titrurile ASLO înalte (şi, mai ales, dinamica acestora) sunt un semn serologic al infecţiei streptococice.

Printre complicaţiile pneumonei streptococice, care agravează prognosticul, se menţionează şocul septic (30%), pleurezia purulentă (20%), pericardita (eventual purulentă), mediastinita, peritonita, artritele supurate.

***Tratamentul***

Spre deosebire de pneumonia pneumococică reacţia la tratament este mult mai lentă. Antibioticul de elecţie este penicilina G, care se administrează în doze mari (10-16 *mln U*/24 ore) timp de 14 zile, sau ampicilina. Se consideră că aminoglicozidele ar putea avea acţiune sinergistă cu aceste preparate, de aceea asocierea lor la peniciline este recomandată în cazurile grave cu pericol vital. Antibiotice de alternativă pot fi cefalosporinele de generaţia III, penicilinele antipiocianice, carbapenemii, clindamicina.

Epanşamentul pleural masiv observat în pneumonia streptococică rămâne lichid timp îndelungat şi se poate înlătura prin puncţii repetate. Pleurezia purulentă sau încarcerată necesită drenare prin tub.

## PNEUMONIA STAFILOCOCICĂ

Constituie aproximativ 1-3% din toate pneumoniile şi 10-15% din pneumoniile nosocomiale. La persoanele mature anterior sănătoase se întâlneşte sporadic, incidenţa crescând în timpul epidemiilor de gripă. Riscul îmbolnăvirii este mai mare la copiii sub 1 an, la vârstnici, la taraţi (diabet zaharat, ciroză hepatică, insuficienţă renală, tulburări imunologice *etc.*), bolnavii multispitalizaţi cu boli pulmonare (fibroză chistică, bronşiectazii, sechele posttuberculoase, neoplasm bronşic), bolnavii după intervenţii chirurgicale (în special, cu traheostomie, după intubaţie endotraheală), persoanele ce administrează injecţii (diabetici, narcomani, dializaţi *etc*).

Agentul patogen este stafilococul auriu (*Staphylococcus aureus*) - coc Gram pozitiv dispus în grămezi, perechi sau tetrade - capabil să producă o mare varietate de enzime (coagulaza, fibrinolizina, hialuronidaza, nucleaza, lipaza, penicilinaza) şi toxine (hemolizine, leucocidine, enterotoxinele A şi B).

Printre adulţii sănătoşi 20-40% sunt purtători nazali de stafilococ.

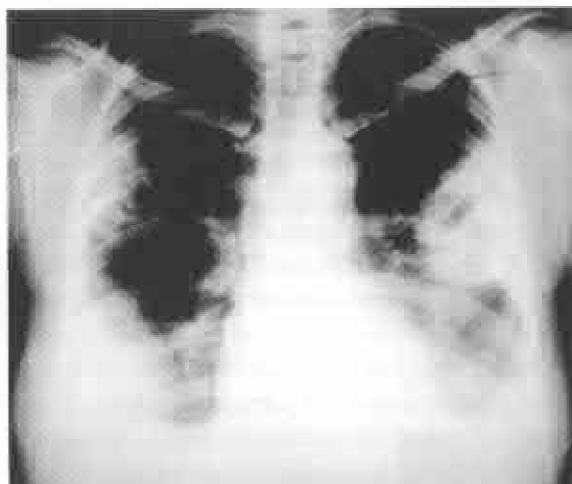
Stafilococul poate nimeri la nivelul plămânului pe cale:

1. bronhogenă - secreţiile nazofaringiene aspirate nu sunt înlăturate secundar afectării mecanismelor de epurare pulmonară, locale (ca spre exemplu, în afectarea gripală a epiteliului bronşic) sau generale (boli cu imunosupresie); agentul se răspândeşte din bronşiectazii sau alte anomalii structurale infectate. (Pneumonia cu o astfel de patogenie convenţional este denumită primară).

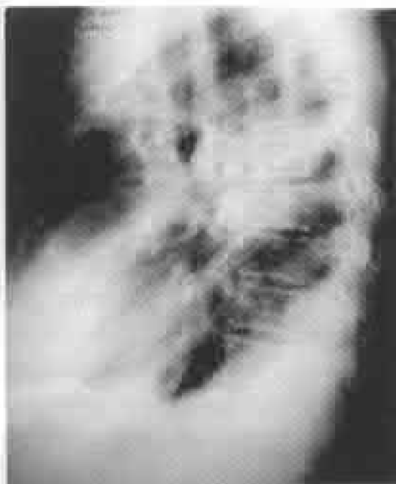
2. hematogenă - din tromboflebită supurată (mai ales în micul bazin), endometrită, endocardita inimii drepte, osteomielită, în cateterismul venos prelungit, la bolnavii hemodializaţi (pneumonie secundară, pneumonie metastatică, pneumonie embolică).

Eliberarea enzimelor şi toxinelor imprimă inflamaţiei declanşate de stafilococ un caracter mai deosebit. Coagularea intravasculară declanşată de coagulază produce necroza tisulară ischemică. Distrucţia necrotică a pereţilor alveolari contribuie la formarea cavităţilor. Prin leziuni bronşice în aceste cavităţi se pot instala mecanisme de supapă - aerul inspirat poate să pătrundă, dar nu poate fi evacuat. Deoarece pereţii sunt subţiri, fără val inflamator "învechit", cavităţile de obicei multiple (pneumatocele) pot să fie "suflate" până la dimensiuni foarte mari. O altă trăsătură importantă a acestor cavităţi este caracterul lor dinamic - pot să-şi modifice dimensiunile în perioade scurte de timp, pot să dispară pe unele zone ca să apară pe altele. Iniţial aceste cavităţi nu au nivel lichidian, iar formarea lor nu este precedată de spută fetidă abundentă, "cu gura plină", în spută lipsesc fibrele elastice.

Ulterior sub acţiunea toxinelor şi a enzimelor stafilococice inflamaţia poate deveni supurativă cu formarea în aceste cavităţi de exsudat purulent, cu expectorarea sputei purulente în cantităţi mari, cu nivel hidroaeric tipic la radiografie. Extinderea infecţiei sau ruperea abceselor dispuse subpleural produce empiem sau piopneumotorace.



A



B

*Figura 5.7*

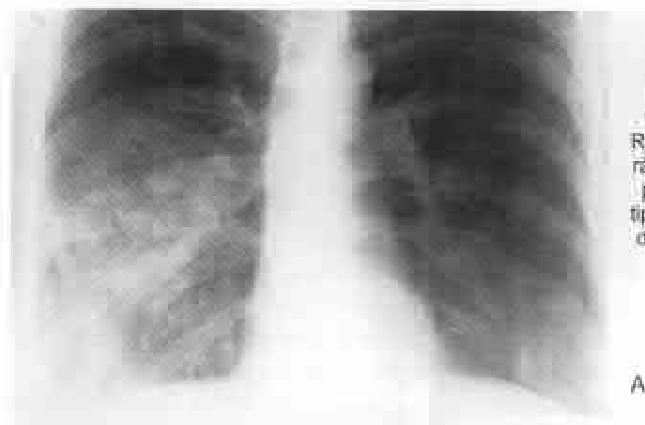
Radiografie de față și profil stâng în pneumonie prin stafilococ, complicată cu abcedare și pleurezie purulentă închistată.

Radiografia toracică în incidențele PA (A) și laterală stângă (B) prezintă opacități de tip alveolar bilaterale, preponderent în câmpurile pulmonare medii și inferioare, neomogene, confluente, cu sectoare hipertransparente în interior rezultate din distrucția pulmonară. Sinusurile costodiafragmale sunt obliterate – epanșament pleural. Hiluriile pulmonare mărite, desenul pulmonar accentuat bilateral.

Pneumonia stafilococică primară se produce mai des după o infecție virală. Debutează cu febră (majorarea treptată a temperaturii pe parcursul a 2-3 zile), frisoane repetate, dispnee pronunțată, tuse cu expectorație în cantitate variabilă, mucoasă, mucopurulentă sau piosanguinolentă. Starea generală gravă, intoxicația (astenia marcată, transpirațiile abundente, tahicardia), polipneea, cianoza sunt în discordanță cu dimensiunile relativ mici ale focarului pneumonic inițial.

La examenul fizic al aparatului respirator pe sectoarele afectate se constată o ușoară modificare a sunetului percutor, murmur vezicular abolit, raluri buloase medii și mici (de regulă, în număr redus).

Radiologic se constată multiple opacități infiltrative rotunde ("nodulii stafilococici" reprezintă focare bronhopneumonice) în mai multe regiuni pulmonare, de regulă bilateral, sau (mai rar) infiltrație pulmonară întinsă, polisegmentară. Pe acest fondal deja în primele zile se formează, începând cu regiunile parahilare, imagini transparente circumscrise - *pneumatocelele*. Caracteristică este absența (la această etapă) a nivelului hidroaeric și modificarea imaginii de la o zi la alta. La adulți tabloul radiologic poate fi de multiple abcese cu pereții subțiri. Frecvent se observă schimbările radiologice provenite din empiem sau chiar din piopneumotorace. Rareori pneumonia stafilococică prezintă opacitate segmentară (lobară), care relativ repede devine neomogenă datorită formării multiplelor abcese.



A



B

*Figura 5.8*
Pneumonie prin stafilococ: Condensarea țesutului pulmonar în lobul mediu și inferior pe dreapta cu multiple focare mici de distrucție (A). Radiografia la 8 zile (B) demonstrează răspândirea infiltrației în lobul superior pe dreapta și în pulmonul stâng, multiple imagini transparente circumscrise de dimensiuni variate (cavități suflate, "pneumatocele").

Hemograma prezintă leucocitoză (10 000-25 000 */mm³*, la copii uneori până la 50 000 */mm³*) cu neutrofilie și deviere spre stânga (până la metamielocite) a formulei leucocitare. VSH are valori crescute.

Stafilococul poate fi observat prin bacterioscopia sputei: la colorația Gram în preparat se observă multiple neutrofile și grupuri de coci Gram pozitivi, inclusiv și în interiorul leucocitelor. Însămânțarea sputei și a lichidului pleural (unde stafilococul se găsește singur, neasociat cu alți germeni) confirmă diagnosticul. Spre deosebire de pneumococ, stafilococul destul de ușor se detectează prin metoda cultivării, astfel că rezultatele fals negative se obsevă rar. În 30% cazuri hemocultura este pozitivă.

Pneumonia se va suspecta a fi stafilococică în caz de dezvoltare după o infecție gripală, dacă cianoza și starea gravă nu corespund întinderii leziunii pulmonare, în caz de formare precoce în pulmoni a cavităților cu pereții subțiri, dinamice și fără nivel lichidian la etapele inițiale și nepreccedate de spută fetidă abundentă. Etiologia stafilococică se va considera și în caz de dezvoltare rapidă sau lentă a pneumoniei la bolnavii spitalizați cu imunitatea scăzută.

Complicații ale pneumoniei stafilococice sunt empiemul pleural, abcesele pulmonare, fistula pleuropulmonară, piopneumotoracele, hemoragia, pericardita, endocardita, meningita stafilococică, insuficiența respiratorie, șocul septic.

De obicei, pneumonia stafilococică are o evoluție severă, chiar dacă este instituit tratamentul antibacterial adecvat. Mai des temperatura corporală începe să scadă peste 48-72 ore după inițierea antibioterapiei, iar resorbția focarelor inflamatorii necesită aproximativ 2 luni (în unele cazuri involuția cavităților reziduale uscate durează 6-8 luni).

În cazurile cu răspândire a infecției la pleură (empiem, piopneumotorace) este posibilă septicopiemia cu focare metastatice în alte organe și evoluția este prelungită. Rareori evoluția este fulminantă: semne clinice foarte exprimate și deces în 3-5 zile din șoc infecțios-toxic.

Mortalitatea în pneumonia stafilococică atinge 20-30%. Explicație parțială sunt afecțiunile concomitente cronice prezente la majoritatea bolnavilor, deși evoluția fulminantă spre deces se observă și la persoane anterior sănătoase - în pneumoniile postgripale. Aceste cazuri mai des sunt datorate tulpinilor meticilin-rezistente de stafilococ (MRSA - *meticillin resistant Staphylococcus aureus*). MRSA au fost depistate ca și tulpini intraspitalicești în Australia, Europa, America de Nord. Deși în Europa MRSA este mai rar, cu excepția unor arii geografice, există pericolul creșterii incidenței infecțiilor și a colonizării cu MRSA [5,7].

În etiologia pneumoniilor comunitare tulpina MRSA este rară, în special fiind evidențiată în sezonul gripal. Actualmente se consideră că până la 10% din PC stafilococice sunt produse de tulpini meticilin-rezistente. Majoritatea acestor tulpini produc leucocidină Paton-Valentine, care, mai probabil, este responsabilă de evoluția severă, cu necrotizare a pneumoniei [7].

***Tratamentul antibacterian***

Actualmente 70-80% din tulpinile de *S.aureus* sunt producătoare de beta-lactamaze, care distrug penicilinele naturale și semisintetice (cu excepția oxacilinei și meticilinei), dar nu influențeaza cefalosporinele și carbapenemii. Beta-lactamazele stafilococice sunt completamente inactivate de către inhibitori. Reieșind din aceasta, se vor folosi oxacilina 4-10 *g*/zi (sau cloxacilina, nafcilina), penicilinele protejate (ampicilină/sulbactam; amoxicilină/clavulanat) sau cefalosporinele de generația I. Cefalosporinele de generația II-III *in vitro* sunt mai puțin active decât antibioticele enumerate, dar în condițiile clinice ele demonstrează o activitate similară. Doar cefalosporinele perorale de generația III (cefixim, ceftibuten) au acțiune antistafilococică foarte slabă.

Macrolidele şi tetraciclinele au o acţiune insuficientă, pe când clindamicina, penemii şi fluorochinolonele de generaţii anterioare, aminoglicozidele au o activitate bună împotriva tulpinilor (de stafilococ) meticilin sensibile.

Împotriva tulpinelor meticilin-rezistente ale *S.aureus* sunt ineficiente toate antibioticele beta-lactamice. În astfel de cazuri se indică glicopeptidele (vancomicina 2 *g*/zi). Fluorochinolonele noi (moxifloxacina, gemifloxacina, gatifloxacina), rifampicina, linezolida la fel pot fi eficace împotriva tulpinelor meticilin-rezistente.

Durata tratamentului antimicrobian al pneumoniei stafilococice întotdeauna depăşeste 3 săptămâni şi se întinde pe 5-6 săptămâni, dacă pneumonia survine în cursul unei septicemii. Empiemul necesită tratament chirurgical.

Tratamentul general prevede corecţia insuficienţei respiratorii, hipovolemiei şi a hipotensiunii arteriale, tratamentul şocului septic.

## PNEUMONII CU GERMENI GRAM NEGATIVI

Rar se întâlnesc la adulţii anterior sănătoşi, dar, afectând frecvent persoanele cu factori predispozanţi, pneumoniile cu germeni Gram negativi ajung să constituie până la 4-12% din pneumoniile comunitare şi până la 50% din pneumoniile nosocomiale.

O serie de factori (vârste extreme, DZ, insuficienţă cardiacă, boli pulmonare cronice, boli hematologice, boli neurologice, stări postoperatorii, alcoolism, subnutriţie *etc.*), diminuând proprietăţile de apărare ale organismului, contribuie la învingerea lor şi colonizarea căilor respiratorii superioare şi inferioare de către germenii Gram negativi din tractul gastrointestinal sau din mediul de spital (calea bronhogenă de infectare). Mai rar infecţia se propagă pe cale hematogenă de la un focar aflat la distanţă.

Pentru infecţiile cu germeni Gram negativi este caracteristică tendinţa de formare a cavităţilor şi de răspândire a supuraţiei la pleură, evoluţia gravă cu posibilitatea de şoc toxic şi de detresă respiratorie acută, mortalitatea înaltă (20-30% în pneumoniile extraspitaliceşti şi peste 50-60% în pneumoniile nosocomiale).

Germenii implicaţi sunt *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Acinetobacter* spp., *Serratia marcescens*. Bacilul piocianic (*Pseudomonas aeroginosa*) este agentul cauzal în mai puţin de 2% cazuri.

Bacterioscopia sputei atestă, de obicei, o mulţime de germeni Gram negativi, diferenţierea cărora după aspectul morfologic este imposibilă. Însămânţarea sputei, de regulă, arată creşterea microorganismelor, dar diferenţierea agentului patogen de flora saprofită a căilor respiratorii superioare este o problemă semnificativă (rezultate fals pozitive), în special la bolnavii anterior trataţi cu antibiotice pentru pneumonii de altă etiologie (se încearcă a se deosebi "suprainfecţia sputei" de "suprainfecţia bolnavului").

Penicilina, ampicilina, eritromicina, tetraciclinele au o activitate nesemnificativă pe germenii Gram negativi, activitatea cefalosporinelor de generaţia I este insuficientă.

Ampicilina/sulbactam este foarte activă pe *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* şi *Klebsiella spp.*, însă demonstrează o activitate mai slabă contra altor germeni Gram negativi. Cefuroximul, cefoxitina sau cefotetamul (cefalosporine de generaţia II), cefalosporinele de generaţia III, fluorochinolonele de generaţia a II au o activitate excelentă pe majoritatea germenilor Gram negativi implicaţi în PC (dar variabilă pe piocianic), de aceea se consideră adecvate pentru tratamentul pneumoniilor cu germeni Gram negativi contractate în afara condiţiilor de spital. Aminoglicozidele sunt foarte eficiente atât pe bacilul piocianic, cât şi pe aproape tot şirul de Gram negative.

Medicamentele cu activitate antipiocianică (dar şi pe alte Gram negative) - penicilinele antipiocianice (piperacilina, piperacilina/tazobactam, ticarcilina, ticarcilina/acid clavulanic), penemii, ceftazidimul sau cefepimul sunt foarte eficiente, însă fiind costisitoare, vor fi indicate numai dacă există factori specifici de risc sporit al infecţiei cu *Pseudomonas aeruginosa* (traheostomă cronică, fibroză chistică, leucopenie, bronşiectazii şi alte boli pulmonare severe, de regulă cu schimbări structurale, recent finisat un curs de antibioterapie de spectru larg, de cel puţin 7 zile, corticoterapie cu prednison > 10 *mg*/zi, malnutriţie *etc*).

## PNEUMONIA PRIN *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Incidenţa variază între 2-10% din pneumoniile care necesită spitalizare, iar mortalitatea între 8-20%. Mortalitatea este mai ridicată în cazurile de diagnostic etiologic tardiv cu întârzierea antibioterapiei adecvate.

*Klebsiella pneumoniae* este un bacil Gram negativ, incapsulat şi aerob, cu mai multe serotipuri (tipurile 1-6 sunt cunoscute sub numele de bacil Friedlandher şi produc o pneumonie severă). Se consideră o componentă a florei normale din cavitatea bucală şi saprofit al căilor respiratorii (în special, la bolnavii cu bronhopneumopatii cronice), devenind patogen la bolnavii cu rezistenţa scăzută (diabet zaharat, alcoolism *etc*).

Alveolita exsudativă iniţială se extinde rapid pe cale endobronhială, afectând întreg lobul (cu predilecţie lobul superior drept), dar poate fi şi de tip multilobular (bronhopneumonic). În cazurile netratate se poate răspândi şi pe alt lob. Caracteristică este evoluţia rapidă (din primele zile) a leziunii spre necroză cu formarea de cavităţi multiple. Frecvent se implică pleura: mai des se observă pleurezia fibrinoasă, dar este posibil şi empiemul. Rezolvarea inflamaţiei se face lent (săptămâni-luni) şi cu fibroză pronunţată ("carnificaţie"), cu multiple bronşiectazii şi cavităţi reziduale.

Debutul pneumoniei este, de obicei, brusc cu febră (38-39°C), junghi toracic, tuse, care rapid devine productivă cu spută "şocolatie" (mai rar hemoptoică) gelatinoasă greu expectorată, cu alterarea stării generale, cu semne fizice şi radiologice de afectare lobară. Debutul insidios este mai frecvent la bătrâni.

La diferenţierea pneumoniei cu *Klebsiella pneumoniae* de pneumonia franc lobară (pneumococică) contribuie:

- sputa vâscoasă, greu expectorată cu miros de "carne pârlită", de culoare brună negricioasă ("spută șocolatie"); periodic sputa poate fi hemoptoică ("peltea de coacăze") sau conține striuri sangvinolente (caracterul necrotizant al leziunii);

- la auscultație pe zona de matitate percutorie se determină murmur vezicular diminuat și raluri puțin numeroase (spre deosebire de suflul tubar sau respirația suflantă, aspră în pneumonia franc lobară), explicație fiind secretul vâscos în alveole și în bronșii;

- radiologic deja din zilele a 2-3-a pe fondalul infiltrației încep să se observe multiple cavități de formă neregulată și fără tendința de delimitare clară de țesuturile adiacente, care se formează prin distrucția pulmonară ("aspect de fagure"). Caracteristic se observă reacția pronunțată a hilurilor și a pleurei. În această perioadă corespondentul clinic poate fi apariția sputei hemoptoice, pe când sputa abundentă ("cu gura plină") cu miros fetid nu este caracteristică;

- leucocitoza moderată sau cantitatea normală de leucocite (uneori leucopenie) deseori cu devierea spre stânga a formulei leucocitare;

- afecțiunile preexistente (în special etilismul cronic);

- caracterul deseori remitent al febrei (în pneumonia franc lobară ea mai adesea este permanentă), care este și mai îndelungată;

- ineficiența tratamentului cu penicilină (sau cu alte antibiotice cu efect exclusiv pe flora Gram pozitivă) în pofida caracterului lobar al leziunii.

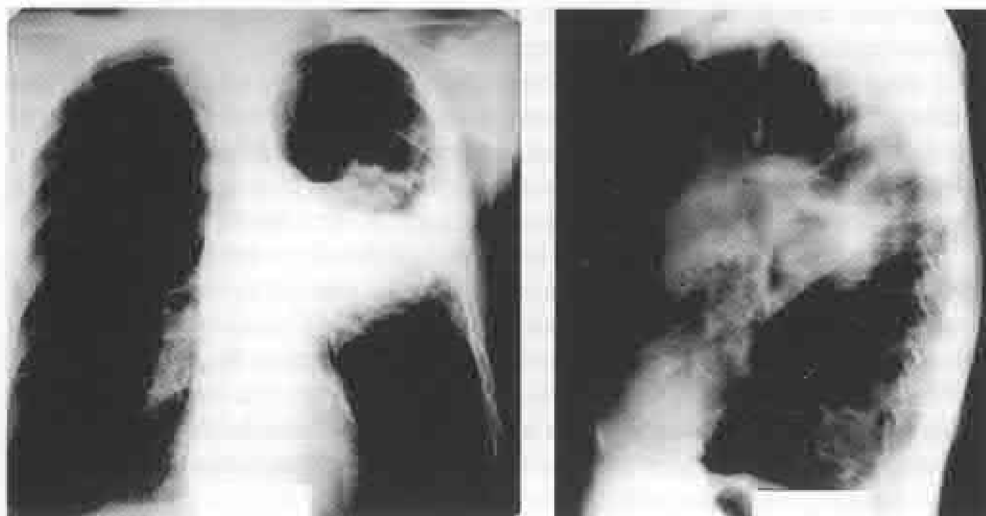


*Figura 5.9*

Radiografie de față și profil drept în pneumonie prin germeni Gram negativi complicată cu supurație la un pacient cu BPCO și bule pulmonare.

Pulmonii hipertransparenți, măriți în volum, desenul pulmonar practic lipsește (bule emfizematoase). Cupola diafragmatică aplatisată, diametrul anteroposterior mărit. Pe stânga, în câmpul mediu (implicarea preponderent a lobului superior) apare opacitatea omogenă, de intensitate supracostală, cu hotarele neclare, pe alocuri cu nivel hidroaeric (observat mai bine la incidența laterală).

***Tratamentul antimicrobian*** se începe înainte de a obține antibiograma și prevede cefalosporine de generația II-IV, fluorochinolone, carbapenemi sau aminoglicozide. Mai des se va administra o combinație: fluorochinolone cu o cefalosporină sau cu un aminoglicozid, un aminoglicozid cu o cefalosporină *etc*. Ulterior medicația se modifică conform antibiogramei. Durata tratamentului antibacterian este de minim 2 săptămâni (mediu 3-4 săptămâni) și variază în funcție de severitatea bolii, răspunsul terapeutic și complicațiile apărute.

Epanșamentele pleurale necesită drenaj, în special cele închistate (poate să apară necesitatea de rezecție costală cu drenare deschisă). Tratament chirurgical impune și pericardita purulentă.

Măsurile de tratament general pe lângă oxigenoterapie în insuficiența respiratorie, perfuzii de macromoleculare și dopamină în hipotensiune, hemotransfuzii pentru corecția anemiei, neapărat vor include asigurarea permeabilității căilor respiratorii și eliminarea sputei vâscoase (mucolitice, drenaj postural, bronhodilatatoare *etc*).

## PNEUMONIA PRIN *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*

*Haemophilus* este un germene Gram negativ pleiomorf (cocobacil) izolat de Pfeifer în 1889 în timpul unei pandemii de gripă (agent al căreea a fost eronat considerat). Crește doar la adăugarea componentelor sanguine la mediile de cultivare, de unde se trage numele genului *Haemophilus*, în care actualmente se disting 16 specii, mai multe dintre ele fiind capabile să provoace pneumonii (*Haemophilus influenzae, Haemophilus aphrophilus, Haemophilus parainfluenzae etc*).

*Haemophilus influenzae* fusese ignorat în calitate de patogen pulmonar până la mijlocul anilor '70 ai secolului trecut, acum însă se consideră unul din cei mai răspândiți agenți ai pneumoniilor comunitare și produce de la 8 la 20% cazuri. Microorganismul colonizează traheea și bronhiile mari la fumători și la pacienții cu BPCO. *H.influenzae*, fiind o cauză freeventă de acutizări ale BPCO, mai este și o cauză importantă de PC la copii și la adulții cu boli cronice, precum BPCO și alcoolismul. În ultimii ani este demonstrat rolul *H.influenzae* și în infecțiile nosocomiale, deseori în asociere cu *Staphyllococcus aureus*.

Tulpinele ce conțin polizaharide capsulare de tip b (Hib) sunt cele mai virulente și adesea produc infecții generalizate la copii: meningită, epiglotită, pneumonie bacteriemică. La copii pneumonia apare mai des la vârsta de aproximativ 1 an și foarte rar după 6 ani - se consideră că până atunci majoritatea copiilor deja au contactat cu antigenul Hib și au un anumit grad de protecție. În unele țări este obligatorie vaccinarea cu vaccin Hib-conjugat. Pneumonia la copii debutează cu o rinită (poate apărea și otita medie), în 50-75% cazuri de la etapele precoce se asociază pleurezia (uneori purulentă) și poate evolua cu bacteriemie.

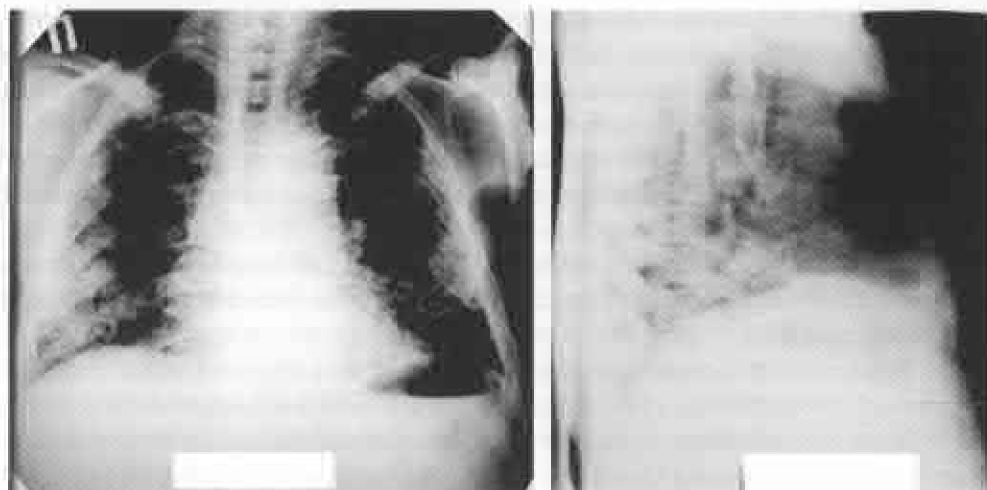


*Figura 5.10*
Radiografie de față și profil drept în pneumonie prin *Klebsiella pneumoniae* în asociere cu *Staphylococcus aureus* la un pacient cu modificări pulmonare preexistente (pulmon "în fagure") din artrită reumatoidă.

La maturi *Haemophilus influenzae* are o predilecție pentru persoanele BPCO, pentru vârstnici și tarați, dar pneumonia poate apărea și la persoanele sănătoase. Tabloul clinic este asemănător cu cel din alte pneumonii bacteriene, iar radiologic se observă o opacitate clasică de tip lobar sau mai multe focare bronhopneumonice. De multe ori în antecedentele imediate se atestă o infecție respiratorie, de obicei bronșita.

Mortalitatea poate atinge 20-30% în formele cu bacteriemie și pe teren afectat și este mult mai joasă la persoanele mature anterior sănătoase.

În frotiul de spută colorație Gram se observă o mulțime de germeni pleiomorfi de dimensiuni mici. *H.influenzae* este o bacterie relativ capricioasă la cultivare - prele varea sputei după administrarea cel puțin a unei doze de antibiotic practic exclude posibilitatea evidențierii acestei bacterii prin sputocultură. Iar faptul că *H.influenzae* poate fi parte componentă a florei căilor respiratorii superioare face ca și rezultatele fals pozitive ale bacterioscopiei și culturilor de spută să fie un lucru obișnuit.

În ultimii ani circa 30% din tulpinile de *Haemophilus influenzae* sunt producătoare de beta-lactamază și sunt rezistente față de ampicilină (anterior considerată medicament de elecție). Activitatea fermentului este complet reprimată de către inhibitorii de beta-lactamaze. Medicamente de elecție sunt cefalosporinele de generația II și aminopenicilinele protejate (amoxacilină/acid clavulanic; ampicilină/ sulbactam), care acționează atât pe germenii neproducători, cât și pe cei producători de beta-lactamază. Foarte active pe toate tulpinile de *H.influenzae* sunt penicilinele antipiocianice, cefalosporinele de generația III, fluorochinolonele, macrolidele din ultimele generații. Peste 90% din tulpini sunt susceptibile la co-trimoxazol și numai 50% la cefalosporinele de generația I și la eritromicină.

## PNEUMONIA PRIN *MORAXELLA (BRANHAMELLA) CATARRHALIS*

A fost demonstrat că *Moraxella catarrhalis* - un coc Gram negativ, denumit anterior *Neisseria catarrhalis* sau *Branhamella catarrhalis* şi care este o cauză frecventă a exacerbărilor bronşitei la pacienţii cu BPCO - poate produce de la 1% la 4% din pneumoniile extraspitaliceşti (evident, în special la bolnavii cu BPCO). Bacterioscopic pe frotiul coloraţie Gram se observă diplococi Gram negativi sub forma boabelor de cafea ceea ce este caracteristic şi pentru speciile genului *Neisseria*.

De regulă, infecţiile tractului respirator cauzate de *Moraxella catarrhalis* sunt de o gravitate moderată şi se pot vindeca spontan; cazurile fatale sau cu insuficienţă respiratorie gravă sunt extrem de rare. Caracteristică este bronşita purulentă manifestată prin tuse, expectoraţie şi dispnee, iar pneumonia se observă doar la 5-20% din persoanele infectate. În general, tabloul clinic al PC prin moraxelă puţin se deosebeşte de cea prin hemofilus. Mialgia, frisoanele, cefaleea, durerile pleurale se observă extrem de rar. La persoanele cu bronşită radiografia toracelui rămâne normală sau poate demonstra o întărire a desenului bronşic. În pneumonie se observă focare bronhopneumonice, care practic nu dau confluenţă, distrucţie sau empiem.

Penicilina, ampicilina şi majoritatea antibioticelor beta-lactame sunt eficiente pe *Moraxella catarrhalis*, însă la 50-85% din tulpini în ultimul timp se depistează beta-lactamaza capabilă să distrugă penicilinele naturale şi semisintetice, cefalosporinele de generaţia I. Activitatea beta-lactamazei este completamente oprimată de către inhibitori.



*Figura 5.11*
Radiografie în pneumonia prin *Moraxella catarrhalis* survenită pe fondalul modificărilor pulmonare preexistente din BPCO (emfizem pulmonar şi pneumoscleroză). Opacităţile de focar, de tip alveolar sunt distribuite preponderent în câmpul mediu, sunt confluente, determinând imaginea "falsă" de distrucţie pulmonară.

Medicamente de elecţie pentru pneumoniile cu tulpini penicilinaz-pozitive de *Moraxella catarrhalis* sunt penicilinele protejate şi cefalosporinele de generaţia II. Sunt eficiente cefalosporinele de generaţia III-IV, carbapenemii, fluorochinolonele. Acceptabilă este activitatea tetraciclinelor şi a antibioticelor macrolidice.

## PNEUMONIA PRIN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* (BACILUL PIOCIANIC)

Pneumonia cu *Pseudomonas* se întâlneşte rar, aproape în exclusivitate ca pneumonie nosocomială. Evoluţia este gravă cu o mortalitate de 50-80%.

Bacteriile genului *Pseudomonas* se găsesc pe tegumente şi în tractul gastrointestinal la persoanele sănătoase. Evidenţierea acestor germeni din spută, de obicei, mărturiseşte aspiraţia orofaringiană cu infecţie secundară, apărută în urma înlăturării unor germeni mai sensibili prin tratament antibiotic.

Mai multe manipulaţii contribuie la colonizarea aparatului respirator la bolnavii din spital: intubaţie endotraheală, medicaţie sedativă, traheostomă cronică. Se consideră că infectarea are loc cu germenii aflaţi în mediul spitalicesc (pe utilaj, pe mâinile personalului) şi nu cu germeni din microflora normală a bolnavilor. *Pseudomonas* produce infecţia pulmonară doar la persoanele cu imunitatea compromisă.

Factori de risc sporit al infecţiei cu *Pseudomonas aeruginosa* sunt traheostoma cronică, fibroza chistică, leucopenia, bronşiectaziile şi alte boli pulmonare severe (de regulă cu modificări structurale), pacienţii care recent au finisat un curs de antibioterapie de spectru larg, de cel puţin 7 zile sau corticoterapie cu prednison minim 10 *mg*/zi, malnutriţie *etc*.

Microscopic se constată o alveolită (exsudativă cu infiltraţie polimorfonucleară, cu necroză septală alveolară), iar macroscopic - focare bronhopneumonice cu tendinţă de diseminare şi abcedare. Caracteristice sunt leziunile necrotice şi afectarea focală a pleurei viscerale.

Tabloul clinic este al unei pneumonii cu stare toxică, iar radiologic se observă focare bronhopneumonice multiple (predominant în lobii inferiori), care evoluează lent spre abcese şi microabcese. Evidenţierea bacteriologică a germenului are importanţă mare numai la examinarea lichidului pleural sau a hemoculturii.

În ***tratamentul*** pneumoniilor cu *Pseudomonas* medicamente de linia I sunt beta-lactamele antipiocianice (ceftazidimul, cefepimul sau penicilinele antipiocianice - piperacilina, piperacilina/tazobactam, ticarcilina, ticarcilina/clavulanat) în combinaţie cu un aminoglicozid (tobramicina este preferabilă şi nu se recomandă gentamicina în legatura cu prevalenţa mare a tulpinilor rezistente) sau o fluorochinolonă (ciprofloxacină sau levofloxacină). Medicamente de linia a II-a sunt aminoglicozidele combinate cu ciprofloxacină sau levofloxacină. Activitate antipiocianică au şi penemii.

Totuşi, selectarea terapiei în pneumoniile cu *Pseudomonas* se face în funcţie de antibiogramă, luând în consideraţie rata înaltă a rezistenţei microbului. Din acelaşi considerent, odată ce primim rezultatul antibiogramei putem continua antibioterapia cu un singur medicament (cu beta-lactam sau fluorochinolonă), la care pacientul răspunde pozitiv cu condiţia că starea lui nu este gravă. În caz contrar şi dacă pacientul este imunocompromis sau are modificări structurale pulmonare - antibioterapia va fi neapărat combinată.

## PNEUMONII CU GERMENI ANAEROBI

Germenii anaerobi se găsesc ca o floră normală pe tegumente, în cavitatea bucală, în tractul gastrointestinal şi în tractul genital la femei. Dintre câteva sute de specii existente infecţiile pulmonare cel mai frecvent sunt produse de către *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium nucleatum, Prevotella* (*Bacteroides*) *melanogenica*. Ca şi în toate celelalte infecţii localizate mai sus de nivelul diafragmului *Bacteroides fragilis* nu se întâlneşte adesea, dar atunci când este prezent, poate crea probleme datorită incidenţei sporite a tulpinilor rezistente la penicilină; rolul lui patogenic nu este unanim recunoscut.

Bacteriile anaerobe sunt agenţii patogeni cu predilecţie ai pneumoniei prin aspiraţie, abcesului pulmonar şi empiemului pleural. Totuşi, rolul anaerobilor printre cauzele pneumoniei comunitare nu trebuie subestimat. Studiile axate pe evidenţierea agenţilor anaerobi (prelevarea invazivă a secretului bronşic) la pacienţii cu pneumonie au depistat flora anaerobă în 20-30% cazuri.

Pneumoniile cu anaerobi se pot produce prin diseminarea germenilor pe cale limfatică (abces subfrenic) sau hematogenă (abcese intraabdominale, infecţii pelviene cu sau fără flebita septică *etc*). Însă cel mai adesea ele apar prin aspiraţie în diferite tulburări ale stării de conştienţă sau în tulburările de deglutiţie şi în acest caz se disting 4 tablouri clinice:

- pneumonia de aspiraţie cu anaerobi;
- pneumonia necrotizantă;
- abcesul pulmonar;
- empiemul pleural .

***Pneumonia prin aspiraţie cu anaerobi***. Necesar a se distinge pneumonia prin aspiraţie cu anaerobi de alte stări patologice apărute prin aspiraţie:

- atelectazia prin obstrucţie a căilor respiratorii cu substanţe solide (mai des alimente) aspirate. Atelectazia este urmată de o inflamaţie nespecifică slab pronunţată;
- pneumonita chimică apărută prin pătrunderea, de obicei a lichidului gastric (sindrom Mendelson), dar, eventual, şi de alte substanţe chimice capabile să declanşeze o reacţie inflamatorie pulmonară independentă de factorul bacterian, însă manifestată prin distrugerea structurilor alveolare cu ieşirea lichidului în alveole.

Reacția inflamatorie se dezvoltă fulminant, în câteva ore, de obicei postoperator, când mai rămâne suprimat reflexul glotic. Apar polipneea, hipoxia, subfebrilitatea, leucocitoza, iar radiologic se constată evoluția rapidă (în 8-24 ore) de la un aspect absolut normal la infiltrație extinsă pe ambii pulmoni. Se instalează insuficiența respiratorie. Infecția bacteriană se poate asocia în câteva zile, mărturisită de apariția tusei cu expectorație purulentă, persistența febrei, leucocitoză, manifestări septice.

Pneumonia de aspirație cu anaerobi este greu de diferențiat de alte pneumonii bacteriene doar în baza tabloului clinic. Dificultăți de diagnostic diferențial apar mai ales în cazurile când lipsesc cele 2 particularități de bază ale pneumoniei cu anaerobi - necroza parenchimului pulmonar și mirosul fetid al sputei. Acestea apar mai tardiv și lipsesc în stadiile precoce ale bolii sau la inițierea antibioterapiei adecvate. Comparând pneumonia prin anaerobi cu pneumonia prin pneumococ, pot fi remarcate debutul insidios, decurgerea mai ușoară, mai lentă, cu tuse, cu expectorație mucopurulentă, febră fără frisoane și un anamnestic sugestiv de aspirație în majoritatea cazurilor.

Pneumonia prin aspirație mai des survine la pacienții în vârstă, imunocompromiși, care sunt deja spitalizați (uneori un timp mai prelungit) și care prezintă factori de risc pentru aspirație: tulburări de conștiență (alcoolism, accidente cerebrovasculare și alte boli neurologice, epilepsie, intoxicații medicamentoase), tulburări de deglutiție, reflux gastro-esofagian, micșorarea activității motorii esofagiene și stări,care condiționează nivel bacterian crescut în orofaringe (boli ale periodontului, gingivite, xerostomie, infecții faringiene și alte infecții anaerobe preexistente, cum ar fi sinuzitele și otitele cronice).

Netratată, pneumonia prin aspirație progresează rapid către necrotizare, deoarece bacteriile anaerobe de obicei provoacă infecții necrozante. Astfel că, inițial pneumonia necrozată se prezintă ca o pneumonie obișnuită, dar cu un tablou clinic grav cu atingere plurilobară. Pneumonia necrozată în forma cea mai pronunțată realizează gangrena pulmonară.

Examenul obiectiv atestă semnele condensării pulmonare pe aria respectivă. Radiologic se constată opacități în segmentele pulmonare respective: fie zonele parahilare ale lobilor inferiori (aspirația în ortostază sau în poziția șezând - de obicei la vârstnici), fie segmentul posterior al lobului superior (de obicei pe dreapta) sau segmentul superior al lobului inferior - dacă aspirația a avut loc în decubit.

Examenul sputei este irevelator (contaminare cu flora anaerobă bucală), semnificație diagnostică având doar materialul obținut (puncție percutană transtraheală) și transportat rapid la laborator în condiții de anaerobioză, însămânțat pe medii de cultură speciale. Bacterioscopia sputei contribuie doar la diagnosticul diferențial cu alte infecții, care decurg cu distrucții pulmonare. Valoare diagnostică mare au hemoculturile și culturile de lichid pleural (la fel în condiții de anaerobioză și pe medii pentru anaerobi).

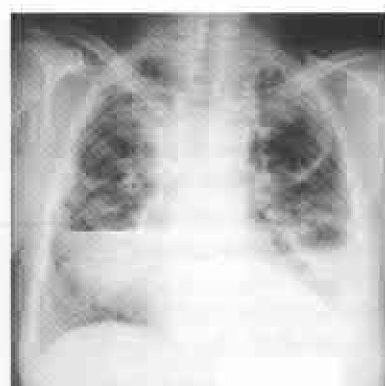
Evoluția spre necroză a pneumoniei este tradusă radiologic de una sau mai multe zone de hipertrasparență. Tomografia computerizată apreciază întinderea leziunii parenchimatoase sau eventuala extindere spre pleură.


A


B


C


D


E

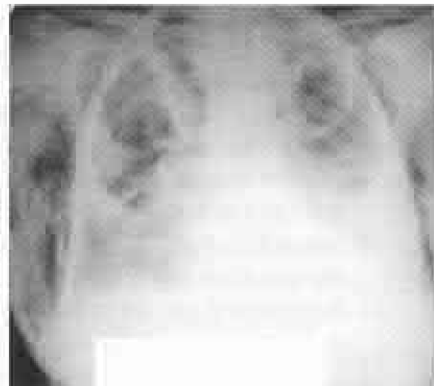

F

*Figura 5.13*
Tabloul imagistic evolutiv al unei pneumonii severe, complicată cu abcedare (C, D, E), pneumotorace bilateral, emfizem subcutanat şi SDRA (F).

Complicațiile supurațiilor pulmonare sunt răspândirea infecției (de exemplu abcesul cerebral), cavitățile reziduale, hemoragia pulmonară, bronșiectaziile, fistula bronhopleurală, pneumotoracele, empiemul pleural, șocul septic.

Antibioticul de elecție este penicilina G, administrată în doze mari (12-20 *mln U*/zi) minim 2 săptămâni. Penicilina poate fi asociată cu metronidazolul. Dacă aspirația a avut loc în spital, pe lângă flora anaerobă se mai pot depista germeni Gram negativi, inclusiv floră intestinală. În aceste cazuri penicilina poate fi administrată în combinație cu un aminoglicozid. Antibioterapie de alternativă ar putea fi penicilinele protejate (amoxicilina/clavulanat, ampicilina/sulbactam, ticarcilina/clavulanat, piperacilina/ tazobactam), clindamicina, fluorochinolonele generația IV, carbapenemii.

***Bibliografie***


1. Bartlett J.G. Management of Respiratory Tract Infections, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 1999, 192 p.
2. Botnaru V, Rusu D, Maximenco E. Protocolul Clinic Național "Pneumonia comunitară la adult". Chișinău, 2008, 44 p.
3. Botnaru V. Pneumonia extraspitalicească la adult: recomandări practice. Chișinău, 2004, 67 p.
4. Botnaru V. Pneumoniile: ghid de practică medicală. Chișinău, 1999, 98 p.
5. Center for Disease Control. Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associated with influenza - Louisiana and Georgia, december 2006-january 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007;56:325-9.
6. Cunningham M.W. Pathogenesis of group A streptococcal infections. Clinical Microb Rev 2000;13:470-511.
7. Hageman J.C., Uyeki T.M., Francis J.S., et al. Severe community-acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003-2004 influenza season. Emerg Infect Dis 2006;12:894-899.
8. Marrie T.J. Community-acquired pneumonia. Medical 2001, 925 p.
9. Muller M.P., Low D.E., Green K.A., et al. Clinical and epidemiologic features of group A streptococcal pneumonia in Ontario, Canada. Arch Intern Med 2003;163:467-472.
10. Nuorti J.C., Farley M.M., Harrison L.H., et al. Cigarette smoking and invasive pneu mococcal disease. N Eng J Med 2000;342:681-689.
11. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 1997;46:1-24.
12. Сапёров В.Н. Пневмония. Чебоксары, 1996, 144 с.
13. Чучалин А.Г., Синопальников А.И. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. Москва, 2005, 198 с.

*Capitolul VI*

# PNEUMONIILE CU MICROORGANISME ATIPICE

Termenul "agent atipic" include câteva microorganisme, care pot provoca așa numita "pneumonie atipică" - *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae* și *Legionella pneumophila* [7]. Tot mai frecvent termenul de microorganism "atipic" este atribuit și pentru *Coxiella burnetii* [16,31].

Pneumonia atipică este un sindrom clinic fără o definiție precisă, descris pentru prima dată de Reimann (anul 1938), care observase că la unii pacienți tabloul clinic și evoluția pneumoniei sunt diferite decât în pneumoniile pneumococice [45].

Bolnavii, de regulă tineri, prezintă debutul bolii, de obicei, subacut, cu tuse seacă sau cu expectorații minime, subfebrilitate și manifestări extrapulmonare frecvente.

Radiologic se evidențiază infiltrație predominant de tip interstițial, modificările hemoleucogramei minime sau absente. Agentul patogen nu este depistat prin bacterioscopic (colorațiile Gram, Ziehl-Neelsen) sau sputocultură.

*Tabelul 6.1*

**PONDEREA AGENȚILOR PATOGENI ÎN ETIOLOGIA PNEUMONIILOR COMUNITARE**

| *Agentul etiologic* | *PC ușoare* | *PCGM* | *PCS (tratate în SATI)* |
|---|---|---|---|
| *Streptococcus pneumoniae* | 12-36% | 10-76% | 10-36% |
| *Heamophilus influenza* | 0-14% | 1-11% | 0-12% |
| *Staphylococcus aureus* | 0-1% | 0-4% | 0-22% |
| *Legionella pneumophila* | 0-3% | 0-16% | 0-30% |
| *Mycoplasma pnuemonia* | 1-26% | 0-29% | 0-7% |
| *Chlamydophila pneumoniae* | 4-16% | 6-18% | ? |

PC - pneumonie comunitară, PCGM - pneumonie comunitară de gravitate medie,
PCS - pneumonie comunitară severă, SATI- serviciul de anestezie terapie intensivă

Ultimul deceniu, în legătură cu îmbunătățirea diagnosticului etiologic al pneumoniilor și cunoașterea mai bună a factorilor, care determină manifestările clinice, termenul pneumonie atipică a pierdut semnificația clinică. De exemplu, legionela poate provoca pneumonii cu manifestări variate: de la forme subacute până la severe sau chiar fulminante. Iar în unele cazuri și pneumonia pneumococică poate avea o simptomatologie atipică. Drept urmare experții diverselor societăți au recomandat abandonarea termenului "pneumonie atipică" și utilizarea celui de *agenți atipici* [4,5,33,43,52].

Ultimele decenii frecvența patogenilor atipici în etiologia pneumoniilor comunitare variază considerabil în diferite studii, dar totuși aceste microorganisme au fost recunoscute ca și cauze atât ale pneumoniilor ușoare, tratate la domiciliu, cât și ale pneumoniilor severe [1-3,15,20,26,30,36-39,41].

## PNEUMONIILE CU CLAMIDII

Clamidiile sunt microorganisme Gram-negative obligator intracelulare (de aceea inițial atribuite la virusuri), mai mari și mai complexe decât virusurile, care au un discret perete celular, conțin ADN, ARN, ribozomi (deci, sintetizează proteine) și sunt sensibile la unele antibiotice (tetracicline, eritromicină, unele fluorochinolone).

*Chlamydia* posedă un ciclu specific de replicare care diferă de bacteriile convenționale. Ele se multiplică în interiorul vacuolelor membranare în

celulele eucariotice ale gazdei, dar sunt incapabile să genereze ATP, de aceea sunt dependente de depozitele celulare umane de ATP pentru a-și asigura necesitățile de energie. Microorganismele sunt incapabile de biosinteză *de novo* a nucleotidelor, astfel vor fi dependente și de fondul gazdei de nucleotide.

Genul *Chlamydophila* (anterior *Chlamydia*) cuprinde 3 specii: *Chlamydophila psittaci*, *Chlamydophila pneumoniae* și *Chlamydophila trachomatis* [6,7].

## Pneumonia cu *Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila pneumoniae*, până în 1989 cunoscută ca și tulpina TWAR (TWAR - *Taiwan acute respiratory agent*), a fost recunoscută drept a III-ea specie din genul *Chlamydia* (actual *Chlamydophila*) în baza analizei ultrastructurale, antigenice și ADN. Esențialul însă este că infecția respiratorie produsă de *Chlamydophila pneumoniae* este deosebită de psitacoză și că epidemiologic nu se asociază cu păsările [21-23].

*Chlamydophila pneumoniae* este recunoscută ca și unul dintre cei mai importanți patogeni respiratorii intracelulari non-virali, responsabilă de un larg spectru de infecții acute și cronice de căi respiratorii atât superioare (faringite, sinuzite, otite), cât și inferioare (bronșite acute, exacerbarea bronșitelor cronice și a astmului bronșic, pneumonii), atât la persoane imunocompetente, cât și imunocompromise [15].

Printre persoanele tinere, sub 35 ani, în pneumonia extraspitalicească mai frecvent decât *Chlamydophila pneumoniae* se întâlnește doar *Mycoplasma pneumoniae*. Tabloul clinic al pneumoniei cu *C.pneumoniae* în această grupă de vârsta la fel este foarte greu de deosebit de pneumonia din micoplasmă. *C.pneumoniae* se depistează și la persoanele mai în vârstă cu PC - în 5-10% dintre cazurile ce necesită spitalizare. În aceste cazuri tabloul clinic este imposibil de deosebit de pneumoniile cu alți germeni. Clamidiei îi sunt atribuite și 5-10% din pneumoniile contractate în spital [15,20,21,26,36,37].

Incidența PC prin *C.pneumoniae* variază în funcție de vârsta pacienților, dar și de metodele diagnostice utilizate. În lumea întreagă anticorpii circulanți contra *C.pneumoniae* se depistează la 25-75% maturi, la copii frecvența depistării fiind foarte joasă și sporind dramatic cu vârsta. Explicația plauzibilă este suportarea unei pneumonii ușoare cu vindecare spontană pe parcursul vieții [7,14,26].

Portajul asimptomatic de *C.pneumoniae* este observat doar la 1-5% dintre persoanele sănătoase [7].

Tabloul clinic al infecțiilor cu *C.pneumoniae* variază de la forme ușoare, autolimitante, până la forme severe, în special la vârstnici și la persoanele cu comorbidități cardiovasculare. În circa 30% cazuri clamidia este în coinfecție cu alte bacterii. La pacienții cu asociere *S.pneumoniae* + *C.pneumoniae* tabloul clinic este mult mai sever [7,26].










*Figura 6.1*
Pneumonie prin *C.pneumoniae*.
Radiografia toracică (A) în incidența PA prezintă opacități micronodulare diseminate bilateral, confirmate și la CT pulmonar (B,C). Pe dreapta semnul siluetei cordului. Hilurile lărgite bilateral (adenopatie hilară). Distribuția opacităților (la CT) este preponderent periferică; îngroșarea septurilor.

În majoritatea cazurilor se atestă tusea (deseori neproductivă) cu sau fără dispnee. Starea generală este de gravitate medie. Febra (de regulă nu prea înaltă) se observă doar în 50-60% cazuri, faringita - în 40-70% cazuri. Durerea în gât, răgușeala și sinuzita sunt foarte frecvente la prezentare. Pe de altă parte, așa semne caracteristice ale pneumoniei bacteriene ca frisonul, durerea pleuretică, sputa hemoptoică și torpoarea practic nu se întâlnesc. Datele fizice sunt modeste, doar rareori pot fi evidențiate semne de consolidare pulmonară [7,26,39].

Radiografic se constată focare bronhopneumonice de dimensiuni mici (2-3 *cm*) și neregulate. Uneori pot fi observate infiltratele multiple, de regulă, bilaterale. Implicarea extinsă, lobară, nu este tipică, pe când epanșamentul pleural (în cantitate mică, unilateral) este observat în peste 20% cazuri [26,32]. Rareori poate fi observat *pattern*-ul radiologic de diseminație pulmonară bilaterală, descris anterior ca și un atribut al pneumoniei "atipice" (*figura 6.1*) [48].

Modificările hemoleucogramei la fel sunt modeste.

Confirmarea diagnosticului se poate obține prin cultivarea agentului pe embrion de găină (sputocultura se poate efectua doar în unele laboratoare, datorită inactivării rapide a patogenului în timpul transportării), prin determinarea antigenilor (prin imunofluorescență), prin examen serologic (creșterea titrului de anticorpi) și prin reacția de polimerizare în lanț - majoritatea acestor tehnici fiind accesibile

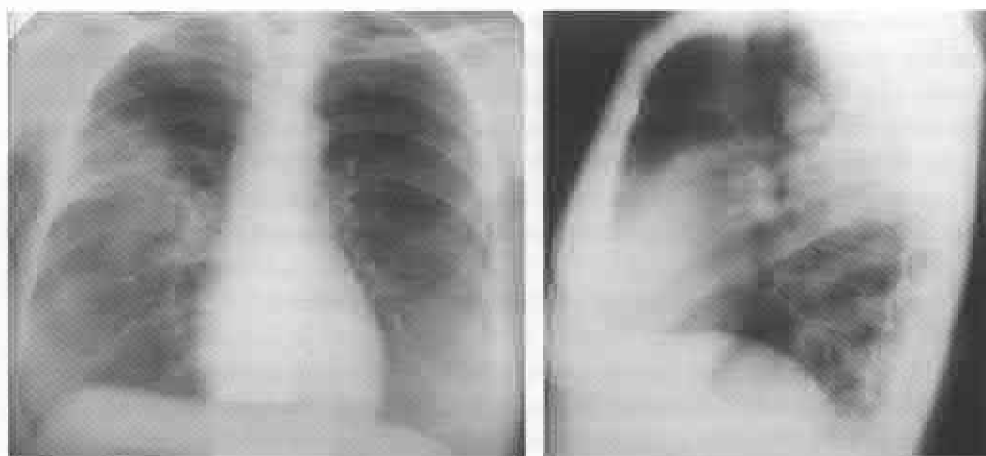


*Figura 6.2*
Bilateral în câmpurile medii și inferioare, preponderent pe dreapta, opacități de tip interstițial (reticulo-nodulare). Opacitatea este mai intensă în lobul superior drept. Prezentă reacția pleurei interlobare (scizura vizualizată mai bine la radiograma de față).

doar în centrele mari specializate. Testele serologice actual includ doar reacția de microimunofluorescență (MIF, test care poate fi utilizat pentru depistarea IgG, IgM, IgA și este standardul de aur pentru diagnosticul serologic al infecției cu clamidia, însă depinde de experiența celui care interpretează testul) și reacțiile imunoenzimatice (EIA). Reacția de fixare a complementului (RFC) are o sensibilitate și specificitate joasă. Pentru confirmarea infecției acute cea mai convingătoare este documentarea titrului înalt de anticorpi de clasă IgM sau (pentru diagnosticul definitiv) creșterea de 4 ori a titrului de anticorpi de clasă IgG. Acest fapt limitează utilizarea reacției MIF [50].

În practică, de obicei, este vorba de o pneumonie cu clinica asemănătoare pneumoniei din micoplasmă, în absența altui diagnostic etiologic. Argumente sunt lipsa germenilor suspectați în spută și/sau ineficiența tratamentului cu antibiotice beta-lactame [7,9].

Datele despre sensibilitatea *in vitro* a *C.pneumoniae* la antibacteriene sunt limitate, fapt condiționat de dificultatea de cultivare a acestui patogen și de evaluare a rezistenței [29].

Tetraciclinele și eritromicina au demonstrat un efect bun *in vitro*, fiind cele mai utilizate în tratamentul infecției cu *Chlamydophila pneumoniae*. Doxiciclina și minociclina sunt mai active față de tetraciclină. Macrolidele sunt mai active față de tetracicline, iar dintre macrolidice cea mai activă pare a fi claritromicina. Astfel, antibiotice de elecție pentru pneumonia cu *C.pneumoniae* sunt macrolidele și tetraciclinele (doxiciclina). Luând în considerație ciclul lung de viață a clamidiei cu posibilitatea de trecere în faza pasivă de replicare a patogenului, durata curei de antibioterapie trebuie să fie îndelungată - timp de 14 zile.

Ketolidele, o nouă clasă de macrolidice, au o activitate mai înaltă şi un spectru mai larg de acţiune, fiind medicamente de perspectivă şi în tratamentul PC cu atipici. Fluorochinolonele la fel au demonstrat o activitate bună pe atipici şi se pare că cele mai noi generaţii au o activitate mai bună. Rifampicina la fel are efect bun pe clamidii.

Este cunoscut că beta-lactamele nu acţionează pe atipici, aceştia fiind lipsiţi de perete celular. În studii speciale s-a observat că penicilina şi ampicilina, deşi nu au efect asupra viabilităţii clamidiei (nu o distrug) pot inhiba infectivitatea ei [29,50].

**Pneumonia cu *Chlamydophila psittaci***

*Chlamydophila psittaci* se găseşte în condiţii naturale la diferite specii de păsări, la care provoacă afecţiune de grad variat. Transmiterea agentului la om are loc prin secreţiile şi dejectele păsărilor infectate. Psittacoza este termenul aplicat pentru infecţiile transmise omului de la specii de papagali (sinonim: "febra papagalilor"), iar pentru cele de la alte avine (curcani, porumbei *etc.*) se foloseşte termenul ornitoză.

Perioada de incubaţie este de obicei 1-3 săptămâni. Debutul poate fi brusc sau gradual, insidios. Se cunosc două forme clinice principale de psittacoză (ornitoză) la oameni: una în care tabloul clinic este predominat de pneumonie (sau pneumonie atipică), se observă mult mai frecvent; şi alta, în care semnele şi simptomele pneumoniei sunt umbrite de starea toxică sau septică. Prin cercetări seroepidemiologice s-a demonstrat că şi formele subclinice de infecţie sunt frecvente.

Febra (38-39°C, eventual până la 40°C, remitentă, adesea cu frison) se întâlneşte aproape obligatoriu. În evoluţie naturală (netratată) durează 3-4 săptămâni, posibil şi 5-6 săptămâni. Cefaleea marcată este foarte caracteristică. La a 2-4-a zi de boală apare tusea iniţial iritativă, apoi cu expectoraţie redusă uneori cu striaţii de sânge. Dispneea şi cianoza sunt rare.

Rezultatele examenului fizic al aparatului respirator sunt modeste. Numai rareori se atestă semnele de condensare pulmonară (submatitate), mai frecvent în porţiunile inferioare sau interscapulovertebral. Ralurile sibilante şi crepitante pe zona respectivă se pot găsi mai frecvent. Deseori manifestările fizice sunt lipsă şi în cazurile cu semne radiologice de pneumonie considerabilă.

Afectarea extrapulmonară este caracteristică şi se manifestă prin: frecătură pericardică, icter şi hepatomegalie (care apar spre sfârşitul primei săptămâni), mai rar cu splenomegalie, albuminurie şi hematurie, semne de meningită seroasă sau de meningoencefalită.

Hemoleucograma arată mai frecvent un număr puţin crescut sau normal de leucocite, leucopenie în 25% cazuri. VSH poate fi accelerată moderat sau semnificativ (peste 40 *mm*/oră). Transaminazele şi enzimele musculare sunt crescute.

Tabloul radiologic este în funcţie de stadiul bolii. În primele 1-2 săptămâni şi la sfârşitul bolii se observă doar accentuarea şi deformarea desenului pulmonar de

tip pneumonie interstițială acută, însoțită de lărgirea hilurilor pe partea afectată. Apoi apar conglomerate de umbre fine granulare cu mici pete, exprimând focare bronhopneumonice. Numai rareori leziunile infiltrative se extind până la dimensiuni mari (opacități nodulare, lobare sau segmentare). Resorbția pneumoniilor cu clamidii este lentă: leziunile infiltrative persistă 3-4 săptămâni, iar leziunile interstițiale se păstrează până la 7-8 săptămâni.

Confirmarea diagnosticului prin imunofluorescență sau prin creșterea titrului de anticorpi este puțin accesibilă.

Diagnosticul diferențial se va face cu alte cauze de pneumonie cu evoluție atipică (virus gripal, micoplasmă, coxielă *etc.*), iar în formele toxice - cu infecțiile tifoide. În toate cazurile suspecte se examinează posibilele contacte cu păsările.

Evoluția bolii poate fi ușoară sau gravă în funcție de vârsta pacientului și de întinderea pneumoniei. Tahicardia marcată și polipneea constituie semne de pronostic agravat. În cazurile grave și netratate mortalitatea poate depăși 30%, dar la tineri poate fi 1-2%.

Medicamente de elecție sunt tetraciclina (2-3 *g*/zi) și claritromicina (1 *g*/zi) în cura de 14-21 zile. Reacția la tratamentul antibiotic este mai lentă decât în pneumonia cu micoplasmă, cu tendința de recădere la anularea prematură.

## PNEUMONIA CU *MYCOPLASMA PNEUMONIAE*

Dintre atipici *Mycoplasma pneumoniae* a fost identificată prima și, până în prezent, este considerată un patogen important al pneumoniilor comunitare. Dintre multiplele specii de *Mycoplasma*, cunoscute că ar afecta omul, doar *M.pneumoniae* provoacă pneumonii [7,10-12].

*Mycoplasma* este un microorganism Gram negativ pleiomorf, lipsit de motilitate și care posedă unele particularități biologice:

- față de bacterii nu are perete celular rigid (doar membrană celulară);
- nu necesită celule vii pentru creștere (față de virusuri și rickettsii);
- crește greu, necesitând medii artificiale;
- conține ambii acizi nucleici ARN și ADN;
- este inhibată de unele antibiotice (eritromicina), însă neavând perete celular, este rezistentă la penicilină [7].

*M.pneumoniae* este cel mai frecvent agent nebacterian al pneumoniilor la copii, tineri și la adulții sub 35 ani; în alte grupuri de vârstă se depistează mai rar [6,7,14,15,18,51].

Infecția se transmite de la om la om, prin inhalare, astfel poate produce epidemii (care însă se răspândesc lent datorită perioadei de incubație relativ prelungite, 10-14 zile). Urmează o perioadă scurtă de portaj, care trece în infecție (este posibil portajul și mai îndelungat). După fixarea agentului patogen pe celulele epiteliale

prin receptori, *M.pneumoniae* întrerupe sinteza ARN celular și sinteza de proteine, rezultând într-o ciliostază, recrutarea celulelor inflamatorii, denudarea epiteliului ciliat și injuria epitelială extinsă. Inflamația căilor respiratorii se poate întinde de la trahee până la bronhii și bronșiole. Prin urmare, microscopic se atestă bronșită, pneumonie interstițială cu bronșiolită și peribronșiolită [6,7].

Din totalul infecțiilor cu *Mycoplasma pneumoniae* doar 5-10% realizează tabloul pneumoniei, restul suportă infecții respiratorii (faringită sau rinofaringită catarală, laringită, traheită, bronșită), de regulă ușoare, cu vindecare rapidă. În ultimul caz după o perioadă scurtă de prodrom se instalează manifestările de intoxicație infecțioasă însoțite de semnele de faringită sau rinofaringită catarală. În cazurile mai grave fenomenele catarale cuprind și laringele, traheea, bronhiile. Simptomele obișnuite sunt uscăciunea și senzația de arsură în gât, tusea seacă (mai apoi apare sputa mucoasă greu expectorabilă, în cantități mici). Obiectiv se pot observa semnele de faringită (hiperemia cu mărirea foliculilor) sau respirația înăsprită în cazurile cu implicarea bronhiilor. Temperatura corpului rămâne normală, numărul leucocitelor mai frecvent este normal, VSH normală sau ușor majorată. Durata bolii - de la 7-10 zile la 3 săptămâni. Deoarece tabloul clinic nu are semne distinctive, cel mai adesea se stabilește diagnosticul de infecție respiratorie acută [7,9].

Pneumonia cu *M.pneumoniae* la fel debutează cu o stare gripală: astenie, fatigabilitate, cefalee, tuse seacă, dureri în gât, o rinită ușoară, subfebrilitate.

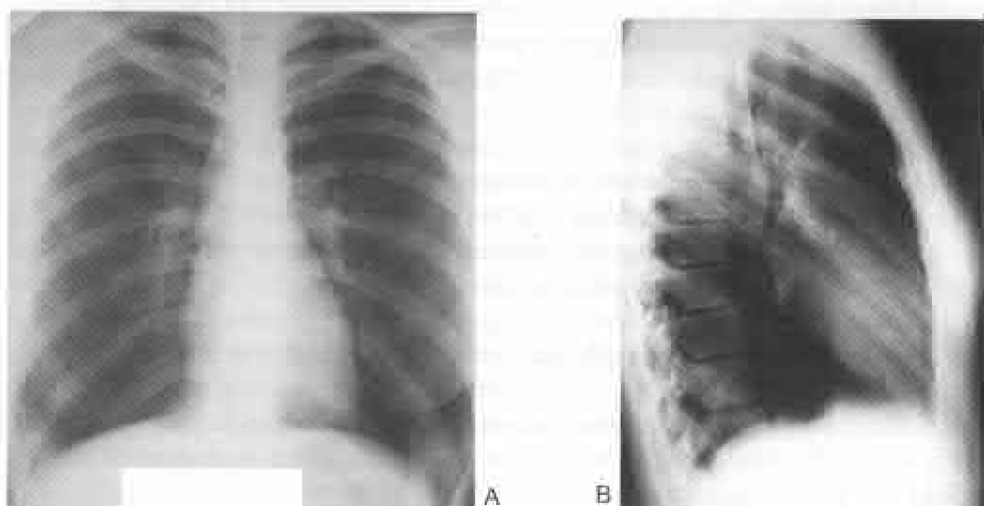



*Figura 6.3*
Bilateral în câmpurile medii și inferioare accentuarea desenului pulmonar și opacități micronodulare (pneumonie interstițială). Supradiafragmal, bilateral (A) opacități confluiente, contur fiu, opacități în „sticlă mată". La radiografia de profil (B) modificările la fel sunt modeste - focare mici de indurație pulmonară distribuite supradiafragmal, la nivelul lobului mediu și în segmentele 2 și 6. Semnul siluetei diafragmului (B). Colecții lichidiene minime bilateral.

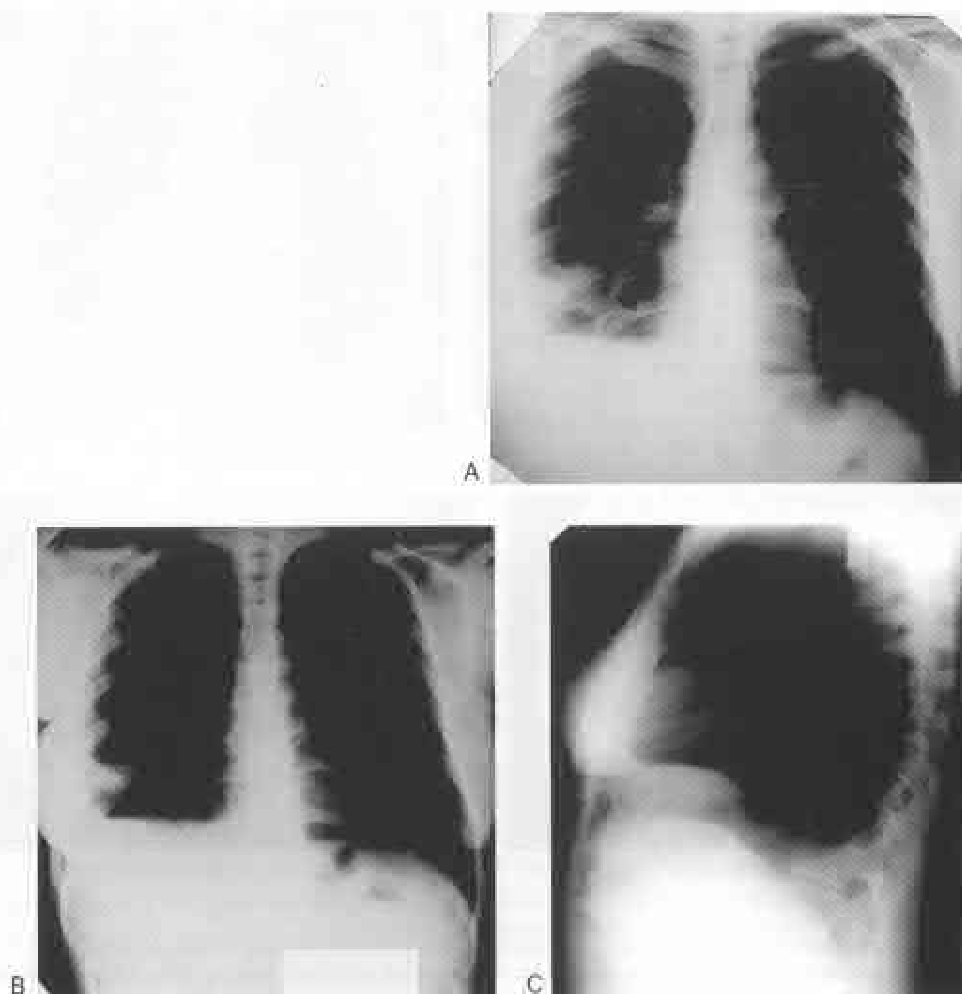
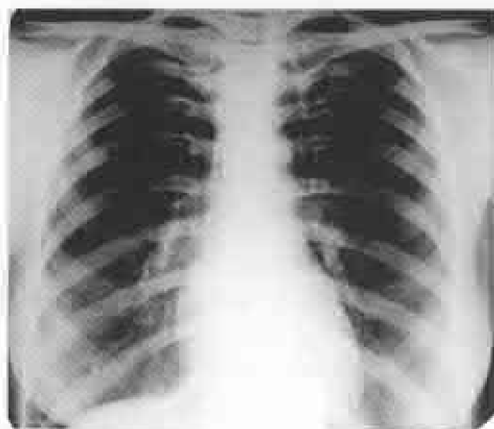


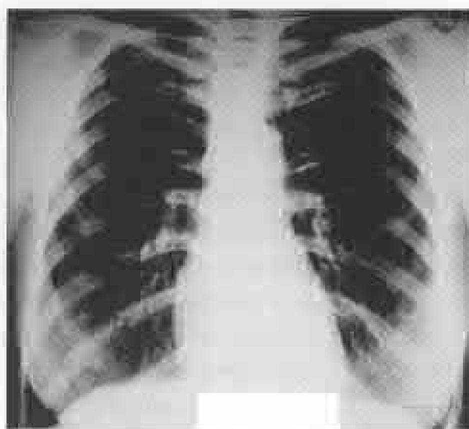

*Figura 6.4*

Radiografia de față, la a 7-a zi de boală prezintă în câmpul pulmonar inferior drept opacitate de tip mixt (alveolar și interstițial), nesistematizată, de intensitate subcostală. Sinusul costofrenic pe dreapta obliterat (prin USG confirmat lichidul pleural). Semnul siluetei cordului. Radiografia de control de față și profil drept (B, C) după 10 zile antibioterapie se atestă o dinamică pozitivă a opacității, mai persistă lichidul pleural.

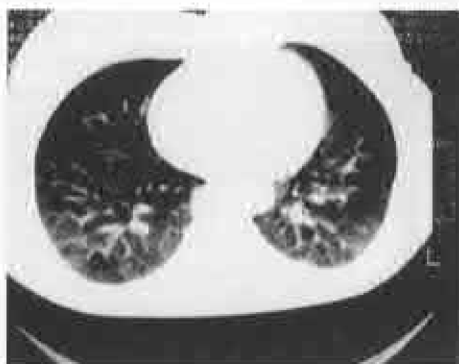
Tusea progresează devenind chinuitoare. În câteva zile (3-7) se agravează starea generală, temperatura se ridică la 39-40°C, se întețesc manifestările de intoxicație, apar artralgiile și mialgiile (în special, în mușchii regiunii lombare), voma, cefaleea, durerea în torace; dispneea apare mai rar și nu este gravă. Tusea o perioadă relativ îndelungată rămâne seacă și doar după 8-10 zile poate apărea expectorația - mucoasă, mucopurulentă, uneori cu striuri de sânge. Durata medie a tusei este de 15-20 zile; febra permanentă sau intermitentă persistă până la 2-3 săptămâni.



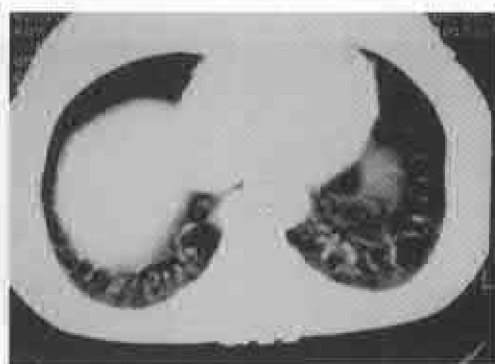
A



B



C



D

*Figura 6.5*
Tabloul imagistic în pneumonie prin *M.pneumoniae*.
Radiografia pulmonară prezintă opacităţi nodulare (micro- şi macronodulare) diseminate bilateral, opacităţi în "sticlă mată" pe fondalul reticulaţiilor. Hilurile indurate, lărgite. Tabloul radiologic nu s-a ameliorat pe fondalul antibioterapiei cu beta-lactame (B).
CT pulmonar a confirmat modificările interstiţiale şi induraţia septurilor, opacităţile nodulare, în "sticlă mată" distribuite preponderent periferic, dar a pus în evidenţă şi bronşioloectaziile, adenopatia hilară.

La examenul fizic se găsesc modificări foarte modeste comparat cu starea bolnavului şi cu tabloul radiologic. Ralurile subcrepitante la bazele pulmonare (de obicei bilateral) pot apărea după 7-10 zile la 80% bolnavi, de obicei pe fondalul respiraţiei înăsprite. Datorită implicării frecvente a bronhiilor cu sindrom de obstrucţie pot apărea ralurile sibilante pe toată aria pulmonară. Submatitatea (mai des interscapulovertebrală) este slab pronunţată şi se atestă mult mai rar.

Pneumonia cu *M.pneumoniae* de obicei are o evoluţie uşoară şi se rezolvă spontan. Cazurile cu evoluţie gravă sunt rare. Uneori (mult mai rar decât în pneumonia cu *Legionella pneumophila*) pot apărea manifestările extrapulmonare:

*Tabelul 6.2*

**MANIFESTĂRI EXTRAPULMONARE ÎN INFECŢIA CU *M. PNEUMONIAE***

| | |
|---|---|
| ***Hematologice*** | anemii hemolitice, hemaglutinare, hemoglobinurie paroxistică la rece, purpură trombocitopenică, coagulare intravasculară |
| ***Gastrointestinale*** | norexie, greţuri, vomă, diaree, disfuncţii hepatice, pancreatită |
| ***Cardiovasculare*** | miocardită, endocardită, pericardită, epanşament pericardiac, insuficienţă cardiacă, blocuri, fenomen Raynaud |
| ***Dermatologice*** | erupţii cutanate, sindrom Stevens-Johnson |
| ***Musculoscheletale*** | artralgii, mialgii, artrite migratorii |
| ***Neurologice*** | meningită aseptică, meningoencefalită, insuficienţă piramidală, ataxie cerebelară, poliradiculoneuropatie, polineuropatii, mielită transversă, accident cerebrovascular, sindrom Guillain-Barre, |
| ***Sistemice*** | glomerulonefrită acută, nefropatie cu IgA, nefrită interstiţială, insuficienţă renală, adenopatii cervicale sau generalizate, splenomegalie, test Waserman fals-pozitiv, anergie tuberculinică, conjunctivită |

erupţii cutanate (în 10-20% cazuri), otită, conjunctivită, sinuzită, adenopatii cervicale, afecţiuni hepatice şi pancreatice, splenomegalie, anemii hemolitice, tulburări neurologice (meningită seroasa, meningoencefalită, insuficienţă piramidală, ataxie cerebelară, poliradiculoneuropatie, polineuropatii, mielită transversă *etc*). Se consideră că leziunile extrapulmonare sunt mediate prin autoanticorpi [6,7,9 ].

Manifestările extrapulmonare (*tabelul 5.2*) din infecţiile cu *M.pneumoniae* pot uneori să le eclipseze pe cele respiratorii [28]. Prezenţa multiplelor manifestări extrapulmonare este un factor de rău pronostic al bolii. Cea mai tipică printre manifestările extrapulmonare este anemia hemolitică şi aglutinarea la rece. Cea din urmă este depistată de la 33% până la 76% dintre pacienţii cu pneumonie şi este determinată de anticorpii de clasă IgM, care se leagă cu antigenele de pe peretele hematiilor şi activează complementul. Anemia hemolitică deseori apare în următoarele 2-3 săptămâni după infectare, este asociată cu titre înalte de hemoaglutinine la rece şi poate condiţiona hemoglobinuria paroxistică la rece, purpura trombocitopenică, coagulare intravasculară şi insuficienţa renală (uremie metahemolitică) [7].

Erupţiile cutanate (maculopapulare, asemănătoare cu erizipelul, urticarie, vezicule, peteşii) sunt relatate în circa 20% din cazurile de infecţie cu *M.pneumoniae* şi nu rareori sunt interpretate drept reacţii alergice medicamentoase [6,7].

Letalitatea în pneumoniile comunitare prin micoplasmă la imunocompetenţi practic este zero [36,39,51].

Numărul de leucocite mai adesea este normal, dar poate fi şi majorat sau redus. VSH mai des este crescut.

Radiologic se atestă semne de pneumonie interstițială cu opacități difuze, puțin intense, contur neregulat, caracter hilifug, care implică mai mulți lobi (în 10-40% cazuri bilateral). Opacitățile polisegmentare sau lobare se observă mai rar - în jur de 20%. Se mai pot constata opacități date de colecția lichidiană (pleurezie mică unilaterală, tranzitorie în 1/6-1/7 cazuri). Involuția modificărilor radiologice este lentă (peste 4 săptămâni 50% bolnavi au radiograma normală, după 8 săptămâni - până la 98%). Se observă fibroză reziduală, dar mai rar față de pneumoniile prin legionelă [7,32]. Câteva studii demonstrează că peste 6 luni după suportarea PC prin micoplasmă, fiecare al doilea pacient are difuzia gazoasă pulmonară a monoxidului de carbon ($DL_{CO}$) anormală. Această diminuare a $DL_{CO}$ a fost asociată rareori cu unele schimbări minore radiografice pulmonare. După pneumoniile severe prin *M.pneumoniae* s-a instalat fibroză pulmonară extinsă, care explică și $DL_{CO}$ joasă. Diminuarea $DL_{CO}$ corelează semnificativ cu inițierea tardivă sau durata scurtă a antibioterapiei [18,24,28,34,46,49].

Examenul sputei evidențiază puține bacterii, predominanța celulelor mononucleare. Este posibilă izolarea *Mycoplasma pneumoniae* din spută sau din lichidul de spălătură faringian, dar importanța sputoculturii pentru identificarea micoplasmei este redusă: microbii cresc lent (7-10 zile), necesită medii speciale [51].

Antigenii micoplasmei pot fi identificați în secretul respirator, dar testele au o specificitate foarte joasă, condiționată de faptul că multe persoane sunt purtători sănătoși [7,51].

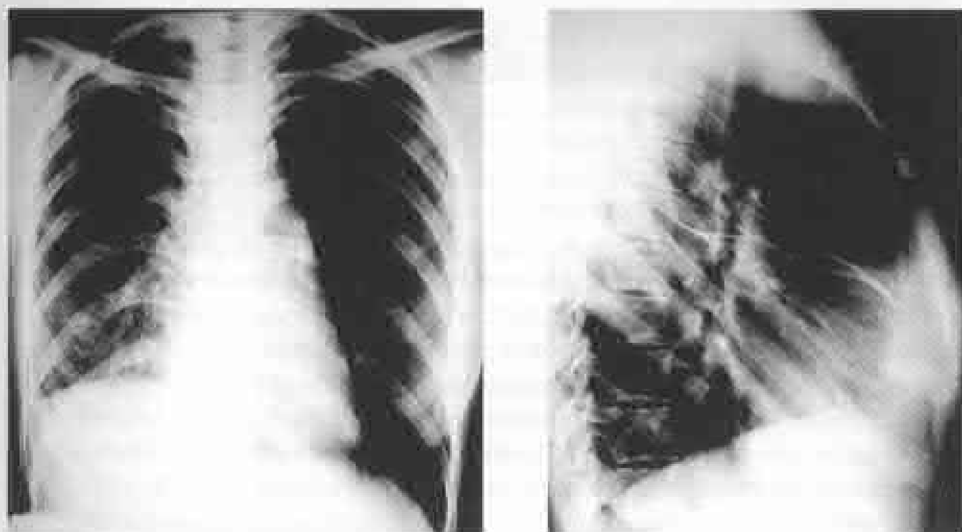


*Figura 6.6*
Radiografie de față și profil drept în pneumonia prin *M.pneumoniae* relevă opacități difuze reticulare și nodulare în lobul mediu și lobul inferior pe dreapta. Colecție lichidiană moderată pe dreapta cu pătrunderea și în scizurile interlobare.

Confirmarea diagnosticului etiologic se poate face prin metode serologice.

Testul serologic de aglutinare la rece este rareori eficient în practica clinică, totuşi pozitiv la 50-75% dintre pacienţii cu pneumonii prin micoplasmă. Şi, cu toate că sensibilitatea testului este sub optimal, acest test este încă atractiv fiind simplu şi rapid. RFC la fel are sensibilitate variată şi specificitate joasă [50].

Cel mai de încredere test este EIA, care, prin titrarea IgM şi IgG în seruri perechi, permite documentarea creşterii de patru ori a titrului anticorpilor în evoluţia bolii, dând dovadă de sensibilitate şi specificitate peste 90%. Actualmente nivelurile anticorpilor se apreciază tot mai des cu ajutorul chiturilor comerciale pentru EIA/ ELISA. Pentru diagnosticul prezumptiv al infecţiei acute cu atipici poate fi propusă determinarea doar a nivelului înalt al anticorpilor de clasă IgM [7].

Pneumonia se va suspecta a fi din *Mycoplasma pneumoniae* în caz de:

- debut treptat pe fondalul semnelor catarale exprimate moderat (comparat cu pneumonia postgripală, paragripală, care se dezvoltă ca al doilea val de agravare după o perioadă de ameliorare relativă);
- predominare printre semnele catarale a tusei chinuitoare, puţin productive, care persistă şi ulterior, în perioada de pneumonie;
- modificări nepronunţate la examenul fizic (uneori şi radiologic) discordante cu starea generală mai grea a bolnavului;
- lipsă a leucocitozei şi devierii spre stânga a formulei leucocitare;
- erupţii în grup a infecţiilor respiratorii (numai la o parte dintre bolnavi evoluând în pneumonie) [9].

Fiind lipsite de perete celular, micoplasmele au o rezistenţă naturală la toate antibioticele beta-lactamice. Se indică folosirea *per os* a macrolidicelor sau doxiciclinei (200 *mg*/zi) timp de 14 zile, care vor scurta perioada febrilă şi vor micşora rata complicaţiilor. Dar şi după remiterea simptomelor *Mycoplasma pneumoniae* poate să persiste în tractul respirator. Fluorochinolonele, în special cele din generaţiile noi (III-IV), la fel demonstrează eficacitate. Apar comunicări despre rezistenţa dobândită către macrolide-lincozamide-streptogramine [6,53].

## PNEUMONIA CU *LEGIONELLA PNEUMOPHILA*

Germenele a fost pentru prima dată identificat în 1977 în timpul unei epidemii declanşate printre delegaţii unei conferinţe a Legiunii Americane (organizaţie a veteranilor de război) în Philadelphia. De aceea cocobacilul Gram negativ aerob identificat a fost numit *Legionella pneumophila*, iar afecţiunea - legioneloză, boală a legionarilor, boală a veteranilor [41]. Ulterior au fost identificate şi alte specii ale genului *Legionella* (aproape 20 dintre care pot produce pneumonii) [13].

*Legionella* sunt germeni cu o răspândire foarte largă în mediul acvatic în condiţii naturale (lacuri, izvoare, râuri *etc*). Germenii ce produc infecţiile umane colonizează

în special sistemele de condiţionare a aerului, apeductul şi sistemele de încălzire cu apă. Inhalarea aerosolilor formaţi în sistemele cu apă infectată poate produce infecţia (pe teren receptiv). Transmiterea infecţiei de la om la om nu a fost confirmată [13].

Există cel puţin 48 specii de *Legionella*, care cuprind 70 serogrupuri, dintre care *Legionella pneumophila* este responsabilă de majoritatea cazurilor de legioneloză. Agentul infecţios nu se vizualizează pe un frotiu de spută coloraţie Gram, dar se poate vedea prin tehnici speciale (la impregnarea argentică, la aplicarea anticorpilor marcaţi cu fluoresceină *etc.*) [9,13].

Până în present *Legionella* este recunoscută ca un patogen important al PC, responsabil atât de cazuri sporadice, cât şi de "erupţii".

Infectarea poate produce:

1) seroconversie asimptomatică;

2) infecţie respiratorie similară gripei cu însănătoşire spontană (fără pneumonie);

3) boala legionarilor - cea mai caracteristică şi mai des diagnosticată formă, pentru care este tipică pneumonia;

4) infecţie locală a ţesuturilor moi (foarte rar observată) [9,27].

Pneumonia cu *Legionella* macroscopic şi radiologic se caracterizează prin confluerea a mai multor focare pneumonice. Microscopic se atestă alveolita, pentru care este tipică liza intensă a celulelor inflamatorii cu cantităţi mari de detrit celular. *Legionella* se află obligatoriu intracelular.

Perioada de incubare este de 2-10 zile urmată de perioada de stare, în care manifestările sunt de intensitate diferită, de la forme fruste la forme severe. În majoritatea cazurilor are o evoluţie asemănătoare cu pneumonia pneumococică, cu care cel mai des şi se confundă. Însă penicilinele şi cefalosporinele sunt ineficiente, iar tratamentul cu macrolide duce la vindecare.

În cazurile tipice, după câteva zile de prodrom (astenie, cefalee uşoară, mialgii) rapid se instalează (timp de 24-48 ore) febra înaltă (până la 40$^0$C în peste jumătate cazuri), posibil cu frison. Iniţial apare tusea seacă, care treptat progresează şi devine productivă cu spută mucoasă sau mucopurulentă; în 20% cazuri apare hemoptizia. Ceva mai rar se observă dispneea, durerile pleurale, mialgiile. În peste 25% cazuri se observă manifestări gastrointestinale: greţuri, vomă, diaree, dureri abdominale; la o parte mică de bolnavi aceste manifestări predomină, determinând confuzia diagnostică.

Examenul fizic nu furnizează date specifice. Semnele mai frecvente sunt febra, tahipneea, tahicardia, uneori bradicardie relativă; posibil să apară hiperemia bruscă a feţei, tegumentele uscate, torpoarea, delirul, semnele de meningită aseptică. La examenul cutiei toracice se detectează ralurile subcrepitante (eventual în asociere cu ralurile uscate sibilante ca manifestare a bronhospasmului), dar semnele de condensare a ţesutului pulmonar sunt slab pronunţate sau lipsă. Se mai poate constata splenomegalie, afectare hepatică, pericardită, miocardită [9,13,30,38].

Radiologic se constată o afectare pulmonară mult mai întinsă decât s-ar fi putut presupune din rezultatele examenului obiectiv. Opacitatea infiltrativă cuprinde de obicei un lob, mai multe segmente sau întreg plămânul; în 35-40% cazuri afectarea este bilaterală. Mult mai rar, de obicei în primele zile, se observă multiple leziuni infiltrative nesistematizate pe fondalul desenului pulmonar accentuat (leziunea lobară apare ulterior din confluerea acestor infiltrate). Revărsatul pleural mic este prezent în 1/3 cazuri [32].

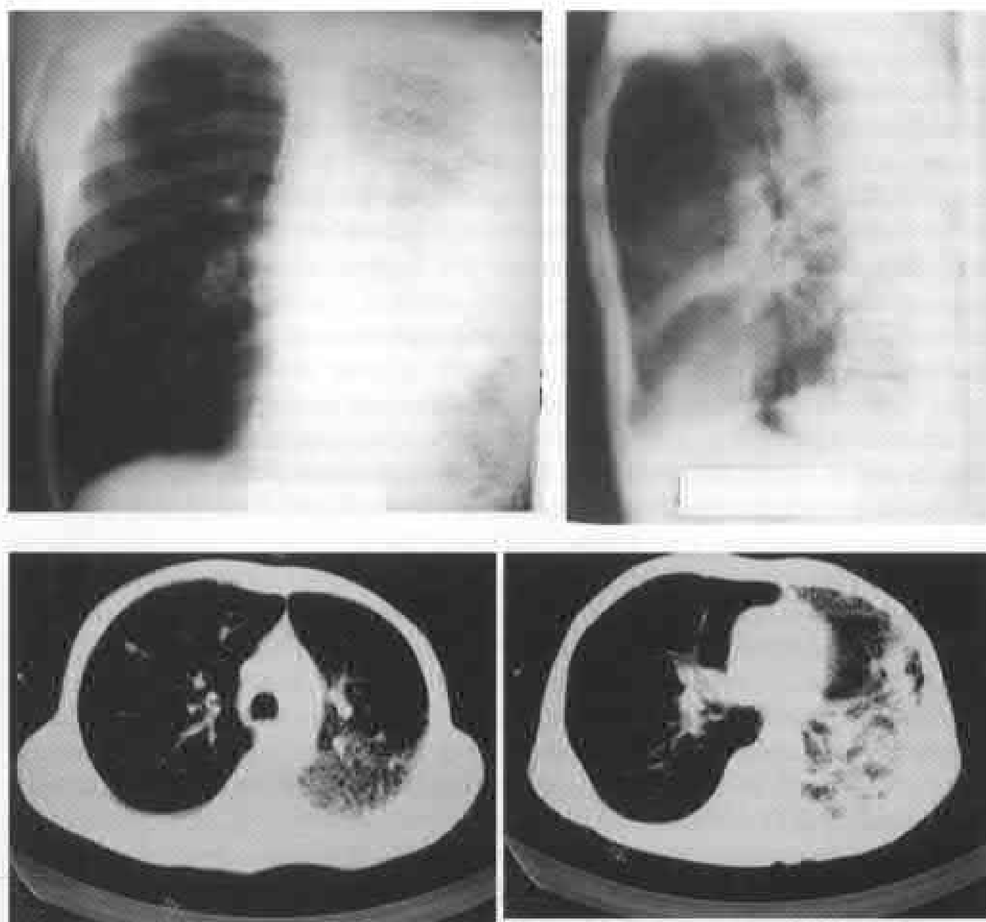


*Figura 6.7*

Tabloul radiologic şi tomografia computerizată în PC prin *Legionella pneumophila*. Radiografia toracică în incidenţă PA: opacităţi micronodulare pe stânga, care ocupă aproape toată suprafaţa pulmonului, dar preponderent câmpul mediu. Intensitatea opacităţii este diferită, în centrul ei sunt focare de hipertransparenţă (alveologramă aerică). Hipertransparenţa pulmonului drept. Incidenţa laterală stângă demonstrează afectarea preponderentă a lobului inferior. La HRCT în fereastra pulmonară plămânul stâng apare micşorat în volum, cu opacităţi multiple micro- şi macronodulare, care prin confluere formează câmpuri întinse de opacitate, pe alocuri cu bronhogramă aerică. Distribuţia opacităţilor este preponderent periferică. Ganglionii limfatici peribronşici bilateral măriţi.

Examenul de laborator atestă:

- leucocitoză moderată cu limfopenie, iar în 20% cazuri leucocitoza este importantă (peste 20 000 /$mm^3$);

- VSH crescută mult - 40-60 *mm*/oră;

- alte schimbări de fază acută, uneori cu creşterea transaminazelor;

- deseori se afectează rinichii: proteinurie uşoară, microhematurie, uneori şi cu retenţie azotată.

Examenul bacteriologic de rutină (sputa, hemocultura) este negativ - germenele nu creşte pe mediile convenţionale. Diagnosticul de certitudine este posibil prin aplicarea metodelor de imunofluorescenţă, de cultivare pe medii speciale sau a metodelor serologice (creşterea titrului de anticorpi la examenele repetate). Deoarece sporirea importantă a titrului anticorpilor se atestă doar după 3-6 săptămâni de la începutul bolii, metoda are o importanţă mai mult epidemiologică decât clinică [15,44].

Determinarea antigenului urinar al *L.pneumophila* (1-ul serotip - cel mai frecvent agent al pneumoniilor comunitare prin *Legionella*) actualmente este un test recomandat pe larg în pneumoniile severe - evidenţierea rapidă a legionelei şi iniţierea cât mai curând a antibioterapiei cu macrolidic a demonstrat diminuarea letalităţii în pneumoniile prin legionelă [44].

În primele 4-6 zile starea bolnavilor se agravează progresiv, apoi se poate ameliora treptat după 5-6 zile de tratament cu antibioticul corespunzător, astfel că perioada febrilă medie constituie 13-14 zile. Resorbţia infiltratelor pulmonare (radiologic) rămâne cu mult în urmă faţă de ameliorarea celorlalte semne clinice, pot fi semnalate sechele postinflamatorii. La o parte semnificativă dintre bolnavi pe parcursul a câtorva săptămâni după vindecare se mai pastrează astenia şi fatigabilitatea.

La diagnosticul diferenţial în primul rând cu pneumonia pneumococică contribuie:

- perioada de stare a bolii este precedată de perioada prodromală, caracterizată prin fatigabilitate, cefalee, anorexie, diaree tranzitorie (necondiţionată de încălcări în alimentaţie) pe fondalul temperaturii corporale normale sau subfebrile; diareea poate continua şi în primele zile de pneumonie;

- febra este de regulă de tip remitent şi în lipsa tratamentului antibacterial corespunzător se păstrează 2-3 săptămâni;

- polipneea este adesea foarte pronunţată (la 50 /*min*), explicată nu doar prin întinderea leziunii pulmonare, ci şi prin acţiunea toxinului microbian asupra centrului respirator;

- cu toată întinderea mare a leziunii pulmonare tusea este rară, moderată, cu expectoraţie mucoasă şi mucopurulentă în cantităţi mici; hemoptizia este mai puţin caracteristică pentru legioneloză;

- spre deosebire de pneumonia franc lobară, desfăşurarea modificărilor radiologice are loc în 2-5 zile cu implicare bilaterală în 35-40% cazuri; deseori se observă afectarea totală sau subtotală a plămânului; resorbţia infiltratului inflamator este lentă - câteva săptămâni, uneori 1-2 luni;

- asocierea frecventă a manifestărilor extrapulmonare de intoxicaţie: cerebrale (cefalee marcată, vertij, dizartrie, nistagm, ataxie, delir, convulsii, comă), oculare (sclerită, conjunctivită), hepatice (majorarea bilirubinei şi transaminazelor, hipoalbuminemie), renale (nefrită, mai frecvent în focar, cu microhematurie şi proteinurie uşoară, uneori şi glomerulonefrită difuză, eventual cu insuficienţă renală) sau ale nervilor periferici (polineurite). După gravitatea manifestărilor extrapulmonare pneumonia cu *Legionella pneumophila* se aseamănă cu febra Q, cu pneumoniile cu clamidii şi cu micoplasmă;

- în cazurile cu îmbolnăvire în grup anamneza epidemiologică este de un real folos; în cazurile sporadice rareori pot contribui la diagnosticare aspectele anamnestice de aflare în încăperi cu aer condiţionat, folosirea sistemelor de răcire cu apă la locul de muncă *etc.* [9].

Printre complicaţii menţionăm insuficienţa respiratorie acută (în 20-30% cazuri), şocul toxicoinfecţios. Mortalitatea este sporită (15-20%), în special la bolnavii cu insuficienţă respiratorie şi cu imunosupresie, la care acest indice este de 2-3 ori mai ridicat [3,4,13].

Antibiotice de elecţie sunt macrolidicele, de exemplu eritromicina (0,5 g peroral la 6 ore în cazurile moderat grave şi câte 1,0 *g* i.v. la 6 ore în cazurile grave). La fel de eficiente sunt şi alte antibiotice macrolidice. Sensibilitatea mare *in vitro* a legionelei la rifampicină argumentează administrarea ei (câte 0,3 *g* la 12 ore) combinată cu eritromicina. Sunt active *in vitro* şi eficiente clinic fluorochinolonele, în special cele din generaţiile noi (III-IV). Tratamentul va continua minim 3 săptămâni, însă după dispariţia febrei şi a altor semne acute se poate trece de la administrarea intravenoasă a eritromicinei la cea enterală [9,13].

## PNEUMONIA PRIN *COXIELLA BURNETII* (febra Q)

Febra Q este o boală infecţioasă, o zoonoză determinată de *Rickettsia burnetii*, actualmente denumită *Coxiella burnetii*. Boala este răspândită în toată lumea, cu excepţia Noii Zeelande. Agentul patogen este considerat endemic pentru Canada, unde este cauză a PC la 20% dintre pacienţii spitalizaţi. Deoarece febra Q este o patologie rară, în multe ţări incidenţa ei nu este cunoscută. Studiile epidemiologice actuale arată că, deşi febra Q rămâne o patologie mai mult ocupaţională (la persoanele care vin în contact cu animalele domestice - fermieri, veterinari, lucrători de la abatoare), creşte numărul de cazuri sporadice şi la populaţia urbană, în special după contactul ocazional cu animalele domestice sau prin infectare de la câini şi pisici.

În structura etiologică generală a PC *Coxiella burnetii* constituie 1-2%. Febra Q se caracterizează prin stare febrilă timp de 2-4 săptămâni şi pneumonie interstiţială. Spre deosebire de alte rickettsioze nu se asociază cu manifestări cutanate sau reacţie Weil-Felix pozitivă.

*Coxiella burnetii* este un microorganism Gram negativ strict intracelular. Parazitează insectele, rozătoarele, animalele sălbatice și domestice (în special vaca și oaia). Boala se dezvoltă prin inhalarea de pulberi infectate, prin spălarea materialelor infectate (lână, brânză) și probabil prin lapte contaminat. Nu există dovezi că boala se transmite de la om la om.

Infecția cu *C.burnetii* de regulă este asimptomatică sau decurge ușor cu însănătoșire spontană. Totodată, febra Q poate conduce la complicații severe și chiar deces la pacienții cu forma acută a bolii și, în special, cea care decurge cu meningoencefalită sau miocardită sau cu forma cronică ce decurge cu endocardită. Riscul pentru infecția cronică este crescut la valvulopați, imunocompromiși și la gravide.

După inhalare, coxiela se multiplică în plămân și apoi diseminează hematogen în alte organe. La nivelul plămânilor cauzează pneumonie interstițială (infiltrate cu macrofage, limfocite și plasmocite) și exsudat mic alveolar cu mononucleare. Leziuni difuze pot fi în pericard, ficat, splină, creier și rinichi. Mai rar coxiela determină endocardită infecțioasă.

Perioada de incubație este de aproximativ 20 zile (14-28), după care apare febra cu durată de 1-3 săptămâni. Pacienții mai prezintă cefalee, mialgii. Pneumonia este cea mai frecventă manifestare a febrei Q și este marcată prin tuse moderată (50% cazuri) neproductivă sau cu spută mucoasă, junghi toracic (50% cazuri). Poate fi semnalată o neconcordanță între puls și febră.

La examenul fizic datele sunt modeste, foarte rar pot fi decelate semnele de condensare sau de colecție pleurală.

Boala este o infecție sistemică. La o treime dintre pacienți sunt prezente hepatita cu icter, hepatomegalie și testele de citoliză pozitive (sugerând hepatita virală). Morfologic leziunile sunt minime, cu modificări inflamatorii nespecifice sau cu aspect de granulomatoză. Endocardita este rară, dar când este prezentă decurge cu afectarea valvelor aortice cu formarea de vegetații și cu insuficiență de la moderată până la severă. Hemoculturile sunt negative. Frecvent este necesară intervenția chirurgicală, deoarece tratamentul antibacterian rareori sterilizează leziunile rickettsiene. Adesecori poate surveni tromboflebita venelor periferice, uneori complicată cu tromboembolism pulmonar. Complicații rare sunt pericardita, miocardita, arterita, meningita, neuropatiile, otita, artrita. Febra Q, în general, este o boală ușoară și cu evoluție benignă, dacă nu sunt implicate endocardul și ficatul (hepatită).

Modificările radiologice, de regulă, sunt mai întinse decât sugerează examenul fizic. Infiltratele difuze, predominant bazale, sunt asemănătoare cu cele din pneumonia prin micoplasmă. Rareori pot fi decelate atelectazii bazale liniare, consolidări segmentare sau revărsat pleural mic. Uneori tabloul radiologic mimează tumorile, datorită opacităților rotunde sau alungite. Involuția schimbărilor radiologice durează 3-4 săptămâni.

Datele de laborator la fel nu sunt specifice: numărul leucocitelor poate fi normal sau uşor crescut (la circa 1/3 pacienţi). În toate cazurile este crescută VSH, însă uşor. Pot creşte moderat transaminazele şi fosfataza alcalină. Din semnele de laborator mai pot fi prezente trombocitoza, trombocitopenia, microhematuria.

Diagnosticul se stabileşte serologic prin analiza serurilor perechi (RFC, RIF). IgM apar de la a 2-a săptămână, apoi scad la a 3-a lună. Nivelul IgG este maxim la a 4-8-a săptămână. În laboratoare speciale coxiela se identifică în ţesuturi prin tehnica anticorpilor fluorescenţi sau prin microscopie electronică [19,40].

În tratamentul febrei Q se utilizează tetraciclina 2 *g*/zi, 7-14 zile. Sub antibioterapie febra scade după 1-3 zile, iar pneumonia se vindecă fără sechele. Alternativa tetraciclinei este combinaţia eritromicină şi rifampicină. În cazul endocarditei sau în forma cronică de febră Q (o formă rară) se administrează tetraciclină, doxiciclină, co-trimoxazol şi rifampicină, în diverse combinaţii. Combinaţia doxiciclinei cu cloroquină a îmbunătăţit pronosticul endocarditei cu coxielă.

Actualmente există un vaccin uman eficient, care însă este accesibil doar în unele ţări [40].

***Bibliografie***


1. Almirall J., Morato I., Riera F., et al. Incidence of community-acquired pneumonia and *Chlamydia pneumoniae* infection: a prospective multicenter study. Eur Respir J, 1993, vol. 6, p.14-18.
2. Arnold F.W., Summersgill J.T., LaJoie A.S., et al. A worldwide perspective of atypical pathogens in community acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:1086-93.
3. Aubertin J., Dabis F., Fleurette J., et al. Prevalence of legionellosis among adults: a study of community-acquired pneumonia in France. Infection, 1987, vol.15, p.328-331.
4. Bartlett J.G. Management of Respiratory Tract Infections, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 1999, 192 p.
5. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A., et al. Practice guidelines for the manage ment of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000;31:347-382.
6. Blasi F., Tarsia P., Aliberti S., et al. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae*. Semin Resp Crit Care Med 2005;26:617-624.
7. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. Eur Respir J, 2004, vol.24, p.171-181.
8. Botnaru V. Pneumonia extraspitalicească la adult: recomandări practice. Chişinău, 2004, 67 p.
9. Botnaru V. Pneumoniile: ghid de practică medicală. Chişinău, 1999, 98 p.
10. Chanock R.M., Hayflick L., Barile M.F. Growth on artificial medium of agent as sociated with atypical pneumoniaand its identification as a PPLO. Proc Natl Acad Sci USA1962;48:41-49.

11. Chanock R.M., Dienes L., Eaton M.D. *Mycoplasma pneumoniae*: proposed no menclature for atypical pneumonia organism (Eaton agent). Science 1963; 140:662.
12. Eaton M.D., Meiklejohn G., van Herick.W. Studies on the etiology of primary atypical pneumonia: a filterable agent transmissible to cotton rats, hamsters and chick embryos. J Exp Med, 1944, vol.79, p.649-653.
13. Edelstein P.H. Legionnaires' disease. Clin Infect Dis, 1993, vol.16, p. 74-78.
14. Esposito S., Bosis S., Cavagna R., et al. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* and atypical bacterial infections in children 2-5 years of age with community ac quired pneumonia. Clin Infect Dis 2002;35:1345-1352.
15. File T.M. Jr., Tan J.S., Plouffe J.F. The role of atypical pathogens: *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae* and *Legionella pneumophila* in respiratory infection. Infect Dis Clin North Am 1998;12:569-592.
16. File T.M. Community-acquired pneumonia. Lancet 2003;362:1991-2001.
17. Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A., et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a metaanalysis. JAMA 1996;275:134-141.
18. Foy H.M., Kenny G.E., Cooney M.K., et al. Long-term epidemiology of infections with *Mycoplasma pneumoniae*. J Infect Dis 1979,214:1666-1672.
19. Gherasim L. Pneumoniile. În:Medicina internă dub redacţia lui Gherasim L, vol.1, pag. 38-90.
20. Grayston J.T., Aldous M.B., Easton A., et al. Evidence that *Chlamydia pneumoniae* causes pneumonia and bronchitis. J Infect Dis, 1993, vol. 168, p.1231-1235.
21. Grayston J.T., *Chlamydia pneumonia* strain TWAR. Chest 1989;95:664-669.
22. Grayston J.T., Kuo C.C., Campbell L.A., et al. *Chlamydia pneumoniae* sp. nov. for *Chlamydia* sp. strain TWAR. Int J Sys Bacteriol 1989,39:88-90.
23. Grayston J.T., Kuo C.C., Wang S.P., et al. A new *Chlamydia psittaci* strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. N Engl J Med, 1986, vol. 315, p.161-168.
24. Halal F, Brochu P, Delage G. Severe disseminated lung disease and bronchiectasis probably due to *Mycoplasma pneumoniae*. Can Med Assoc J 1977;117:1055-1056.
25. Hedlund J, Ortqvist A., Ahlqvist T, et al. Management of patients with community acquired pneumonia treated in hospital in Sweden. Scand J Infect Dis 2002; 34: 887-92.
26. Kauppinen M.T., Saikku P., Kujala P., et al. Clinical picture of *Chlamydia pneumoniae* requiring hospital treatment: a comparision between chlamydial and pneumococal pneumonia. Thorax, 1996, vol. 51, p.185-189.
27. Kirby B.D., Snyder K., Meyer R., et al. Legionnaires' diseases: report of 65 nosocomially acquired cases and a review of the literature. Medicine, 1980, vol. 59, p.188-205.
28. Koletsky R.J., Weinstin A.J. Fulminant *Mycoplasma pneumoniae* infection: report of a fatal case and a review of the literature. Am Rev Respir Dis 1980;122:491-496.
29. Kuo C-C, Crayston JT. *In vitro* drug susceptibility of *Chlamydia* sp.strain TWAR. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:257-258.
30. Lettinga K.D., Verban V., Weverly G.J., et al. Legionnaires disease at a Dutch flower show: prognostic factors and impact of therapy. Emerg Infect Dis, 2002, vol. 8, p. 1448-1454.

31. Lim W.S., Baudouin S.V., George R.C., et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. Thorax 2009;64:III1-III55.
32. Macfarlane J.T., Miller A.C., Roderick Smith W.H., et al. Comparative radiographic Features of community acquired Legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia, and psittacosis. Thorax, 1984, vol. 39, no.1, p.28-33.
33. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A., et al. IDSA/ATS Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007;44:s27-72.
34. Marc E., Le Chaussain M., Moulin F., et al. Reduced lung diffusion capacity after *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. Pediatr Infect Dis J 2000; 19:706-710.
35. Marrie T.J. Community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis, 1994, vol. 18, p.501-513.
36. Marrie T.J., Peeling R.W., Fine M.J., et al. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. Am J Med, 1996, vol. 101, p.508-515.
37. Marrie T.J., Peeling R.W., Reid T. et al. *Chlamydia* species as a cause of community-acquired pneumonia in Canada. Eur Respir J 2003;21:779-784.
38. Marston B.J., Lipman H.B., Breiman R.F. Surveillance for Legionnaires' disease: risk factors for mortality and morbidity. Arch Intern Med, 1994, vol. 154, p.2417-2422.
39. Martson B.J., Plouffe J.F., File T.M., et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization: results of a population-based active surveil lance study in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incindece Study Group. Arch Intern Med, 1997, vol. 157, p.1709-1718.
40. Maurin M., Raoult D. Q Fever. Clin Microbiol Rev 1999;12:518-553.
41. McDade J.E., Shepard C.C., Fraser D.W. et al. Legionnaires disease: isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease. N Engl J Med, 1977, vol. 297, p.1197-1203.
42. Mills G.D., Oehley M.R., Arrol B. Effectiveness of β lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia : meta-analysis. BMJ 2005; 330:456-460.
43. Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A. et al. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity and initial antimicrobial therapy, prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1730-1754.
44. Plouffe J.F., File T.M., Breiman R.F., et al. Reevaluation of the definition of Legionnaires'disease: use of the urinary antigen assay. Clin Infect Dis, 1995, vol. 20, p.1286-1291.
45. Reimann H.A. An acute infection of the respiratory tract with atypical pneumonia. JAMA, 1938, vol. 111, p. 2377-2384.
46. Rollins S., Colby T., Clayton F. Open lung biopsy in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. Arch Pathol Lab Med 1986;110:34-41.
47. Ruiz-Gonzalez A., Falguera M., Nogues A. et al.Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. Am J Med 1999;106:385-390.

48. Scadding J.G. Disseminated focal pneumonia. BMJ 1937;13:956-959.
49. Tablan O.C., Reyes M.P. Chronic interstitial pulmonary fibrosis following *Myco plasma pneumoniae* pneumonia. Am J Med 1985;79:268-270.
50. Tompkins L.S., Schanter J., Boman., et al. Collaborative multidisciplinary workshop report: detection, culture, serology, and antimicrobial susceptibility testing of *Chlamydia pneumoniae*. J Infect Dis 2000;181: S 460-461.
51. Waites K.B., Talkington D.F. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. Clinical Microbiology Reviews, 2004, oct., p. 697-728.
52. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., et al. ERS Tasc Force in collaboration with ES CMID: Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur Respir J 2005; 26:1138-1180.
53. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. Eur Respir J 2002;36:suppl.20s-27s.
54. Чучалин А., Синопальников А., Страчунский Л. Пневмония. Москва, 2006, 462 с.

Capitolul VII

# PNEUMONIILE PRIN FUNGI

Pe parcursul ultimelor decenii micozele pulmonare au devenit o problemă actuală datorită utilizării pe larg a tratamentelor imunosupresive, implementării noilor antibiotice cu spectrul larg de acţiune în tratamentul infecţiilor la persoanele imunocompromise, creşterii numărului de bolnavi cu transplant de organe şi a persoanelor cu infecţia HIV/SIDA [15,17,30,41].

Fungii (micromicetele) sunt organisme mai mari decât bacteriile şi care, spre deosebire de acestea, au perete celular rigid, ce conţine chitină şi polizaharide. Cresc şi se înmulţesc prin înmugurire, prin alungirea formelor hifale şi/sau formarea de spori [6].

Fungii sunt clasificaţi în microorganisme oportuniste şi fungi contagioşi, endemici (*tabelul 7.1*). Ultimii sunt răspândiţi în zone geografice endemice şi pot provoca micoze la persoanele imunocompetente, iar la imunodeprimaţi devin mult mai agresivi. Ţara noastră nu este o regiune endemică, totuşi boala nu poate fi exclusă la persoanele care au călătorit în ariile geografice respective.

Sunt recunoscuţi un şir de factori de risc pentru micozele pulmonare, majoritatea fiind determinate de fungi oportunişti:

- neutropenia îndelungată (numărul neutrofilelor în sângele periferic sub 500 */ml* pe parcursul a minim 10 zile) în ultimele 2 luni;
- infecţia HIV/SIDA;
- tratamentul cu glucocorticosteroizi sistemici (doze echivalente cu ≥ 0,3 *mg/kg*/24 ore de prednisolon) pe o durată de ≥ 3 săptămâni, în ultimele 2 luni;
- tratament curent sau recent cu imunosupresoare (ciclosporină, tacrolimus, sirolimus *etc.*);
- rejet după transplantul de măduvă osoasă;
- comorbidităţi (insuficienţa renală, DZ, BPCO, boala Hodgkin şi alte limfoame, leucemia, boala arşilor);
- imunodeficit primar [2,6,11,14,17,30].

*Tabelul 7.1*

**AGENȚII PATOGENI AI PNEUMONIILOR FUNGICE**

| *Grupul* | *Speciile de fungi* |
|---|---|
| Fungi opurtuniști | *Aspergillus spp.*<br>- *A. fumigatus;*<br>- *A. flavus;*<br>- *A. niger;*<br>- *A. terreus;*<br>- *A. nidulans; ş.a.*<br>*Cryptococcus neoformans*<br>Candida spp.<br>- *C. albicans;*<br>- *C. tropicalis;*<br>- *C. parapsilosis;*<br>- *C. glabrata;*<br>- *C. krusei;* ş.a.<br>Zigomicete<br>- *Rhizopus;*<br>- *Absidia;*<br>- *Rhizomucor;*<br>- *Mucor spp.*<br>Hialohifomicete<br>- *Fusarium;*<br>- *Acremonium;*<br>- *Paecilomyces;*<br>- *Scedosporium spp.;* ş.a.<br>Feohifomicete<br>- *Bipolaris spicifera;*<br>- *Cladophialophora bantiana;*<br>- *Alternaria;*<br>- *Cladosporium;*<br>- *Curvularia spp.;* ş.a.<br>*Pneumocystis jiroveci* |
| Fungi endemici | *Coccidioides immitis*<br>*Histoplasma capsulatum*<br>*Blastomyces dermatitidis*<br>*Paracoccidioides brasiliensis*<br>*Penicillium marneffei* |

Manifestările clinice ale pneumoniilor micotice nu sunt specifice. De regulă, pacientul imunocompromis prezintă febră (≥ 38°C) refractară la antibioterapia de spectru larg, cel puțin pe parcursul a 96 ore, tuse neproductivă, dureri toracice, hemoptizie, insuficiență respiratorie [11,17].

Stabilirea diagnosticului este dificilă datorită dificultăților de obținere a probelor necontaminate cu fungi, ce colonizează tractul respirator. Un diagnostic cert

de pneumonie micotică prevede evidențierea fungilor la examenul histologic, însă obținerea bioptatului la un pacient grav, deseori cu trombocitopenie asociată, nu este posibilă în toate cazurile. Prin urmare confirmarea etiologiei micotice impune teste micologice, hemoculturi, examen serologic.

Metodele de investigare a pacientului cu micoză pulmonară sunt:

- examenul microscopic al lichidului obținut prin lavaj bronhoalveolar (LBA), sputei, bioptatului, materialului patologic din sinusurile paranazale, din focarele de metastazare a infecției. Cu excepția *Candida* spp., fungii sunt rareori vizibili la colorația Gram. Importanța diagnostică a examenului microscopic sporește la colorația argentică cu metenamină după Gomory-Grecott, cu alb-calcofluor sau cu fluorescență (pentru chitină);
- însămânțarea lichidului obținut prin LBA, a sputei, a bioptatului sau materialului patologic pe medii speciale (de exemplu, Sabouraud), cu incubarea pentru 5-21 zile la temperatura de 30°C (cu identificare obligatorie a fungului până la specie);
- examenul histologic cu utilizarea colorațiilor speciale (PAS, Gomory-Grecott);
- teste serologice;
- radiografia toracică și HRCT;
- bronhoscopia cu LBA;
- biopsia pulmonară transbronșică, transtoracică, deschisă;
- investigații suplimentare pentru evidențierea sursei de infecție și a focarelor de metastazare [11,14,27,31,35].

Specimenele respiratorii trebuie neapărat examinate microscopic: microscopia este deseori mai informativă decât însămânțarea (obținerea culturii din fungi uneori este dificilă), oferă un răspuns diagnostic mai rapid (fapt important la pacienții imunodeprimați, cu infecție severă), permite diferențierea miceliilor septate (*Aspergillus* spp., hialohifomicete, feohifomicete) și neseptate (zigomicete). Micozele cu fungi septați necesită doze mari de antifungice, cele cu micelii neseptate - intervenție chirurgicală. Fungii evidențiați trebuie identificați până la apartenența la specie din mai multe considerente: sensibilitatea diferită la antifungice; riscul de micoză invazivă precum și felul în care se vor interpreta rezultatele micologice sunt diferite în funcție de specia fungului; semnificație epidemiologică [4].

Fungii depistați din mediile normal sterile (sânge, lichid pleural, bioptat) și din cultura din porțiunea distală a cateterului I.V. trebuie considerați drept agenți ai micozelor invazive, identificați până la specie și, după posibilitate, cu aprecierea sensibilității la antifungice. Lichidul obținut prin LBA la fel trebuie considerat steril pentru orice fung, cu excepția *Candida* spp. (prezența acestui fung de regulă demonstrează colonizarea superficială).

Examenul histologic al bioptatelor, al materialului chirurgical poate avea rolul definitiv în stabilirea diagnosticului. Însă hifele și fungii deseori nu se observă în secțiunile standard colorate cu hematoxilin-eozină. Uneori pot fi vizualizate doar

fragmente de hife, îndeosebi în specimenele mici, de exemplu obținute prin biopsia transbronșică. La utilizarea colorațiilor speciale la fel interpretarea poate fi dificilă, datorită colorării pereților fungilor care stau în grămezi.

Actual sunt utilizate metode serologice standardizate, cu o sensibilitate și specificitate acceptabilă, doar pentru diagnosticarea aspergilozei, criptococozei, micozelor endemice. Metoda PCR rămâne una de perspectivă [11].

Metodele imagistice sunt importante în stabilirea diagnosticului pozitiv de micoze pulmonare, deși, doar în baza tabloului radiologic nu se poate afirma prezența pneumoniei micotice. Apariția de noi infiltrate radiologice la pacienții (în special neutropenici, la cei după transplant medular) cu tuse, durere pleurală, hemoptizie, febrili (≥ 38°C) pentru mai mult de 7 zile, în pofida antibioterapiei și antifungicelor, la care au fost depistate *Aspergillus* spp. sau alte micelii la microscopia sau însămânțarea probelor respiratorii este o indicație pentru HRCT pulmonar.

Manifestări CT ale micozei pulmonare invazive pot fi:

- focare nodulare mici ( < 2 *cm*), care au legătură cu vasele, dispuse subpleural;
- semnul haloului (opacitățile nodulare sau de focar înconjurate de opacitate în sticlă mată) este prezent în peste 60% pneumonii fungice;
- opacități triunghiulare cu baza îndreptată spre pleură.

În cazurile avansate pot fi depistate și focare de distrucție, cavități cu o fâșie de aer în interior (semnul semilunei). Semnul haloului este depistat mai frecvent la bolnavii cu aspergiloză și agranulocitoză (semnul persistă 5-7 zile în timpul neutropeniei severe). Semnul semilunei poate fi prezent la circa 10% dintre bolnavii cu aspergiloză invazivă pulmonară. În 30-40% cazuri pot fi evidențiate și alte modificări radiologice nespecifice: focare de infiltrație cu contur flu, noduli centrolobulari, cavități, opacități "sticlă mată", lichid pleural [5,42].

Diagnosticul pozitiv al micozelor se stabilește în baza manifestărilor clinice la un imunocompromis, evidențierii miceliilor (în bioptat, la examenul microscopic, la însămânțarea sputei sau din lichidul LBA) și semnelor imagistice (radiografia pulmonară, HRCT).

În tratamentul antimicotic sunt utilizate:

- antibioticele polienice (amfotericină B, amfotericină B liposomală);
- derivații de imidazol și triazol (fluconazol, voriconazol, itraconazol, ketoconazol);
- antimetabolicele (flucitozina)
- echinocaine (caspofungina) [6,11,21,31].

## CANDIDOZA

*Candida* spp. sunt considerate floră normală a tractului gastrointestinal (TGI) și a tractului genitourinar. Candidoza invazivă mai des apare ca o infecție nosocomială la persoanele cu factori de risc, decurge sever și are o letalitate înaltă (30-70%) [6,42].

Pneumonia candidiazică este rară și constituie 5-20% din toate invaziile cu *Candida* spp. Rareori se întâlnește izolat, deși abcesele pulmonare incidentale și bronhopneumonia au fost documentate. Pneumonia primară apare prin aspirație, cea secundară - prin diseminare hematogenă. Se dezvoltă la persoanele cu neutropenie prelungită, alți factori de risc fiind spitalizarea îndelungată în SATI cu profil chirurgical, colonizarea superficială răspândită cu *Candida* spp. (izolarea fungului din două sau mai multe locuri), cateter venos central, starea gravă a pacientului (scor APACHE II înalt), perforația sau tratamentul chirurgical al TGI, pancreonecroza infectată, nutriție total parenterală, tratamentul steroidian și imunosupresiv, ventilația pulmonară, hemodializa, hemotransfuziile repetate, diabetul zaharat [2,6,14,27].

Stabilirea diagnosticului de pneumonie candidiazică este dificilă. Unele specii de *Candida* sunt depistate la însămânțări de pe mucoasa bucală și a TGI la 30-50% dintre persoanele sănătoase, astfel că este important a deosebi colonizarea de candidoza invazivă. Manifestările clinice și semnele radiologice ale pneumoniei candidiazice (focare bilaterale cu contur flu, opacități interstițiale, pleurezie, mai rar opacități nodulare difuze și cavități) sunt nespecifice și, practic, nu pot fi deosebite de pneumonia bacteriană. Evidențierea *Candida* spp. în spută și în lichidul LBA, de regulă, denotă colonizarea. Importantă este evidențierea fungului la examenul histologic și/sau în culturi din bioptat. Însă biopsia se practică rar la pacienții cu micoze, datorită stării grave și riscului de complicații [11,14].

Tratamentul candidozei invazive actualmente include fluconazolul sau amfotericina B, cu sau fără flucitozină. Identificarea speciei *Candida* este importantă datorită sensibilității diferite la antimicotice a reprezentanților acestui gen. La azoli sunt sensibile practic toate tulpinile, însă variabil *C.krusei* și *C.glabrata*. Sensibilitatea la voriconazol este înaltă. La amfotericina B la fel sunt sensibile aproape toate tulpinile, iar pentru infecțiile cu *C.krusei* și *C.glabrata* se recomandă doze mai mari. Caspofungina acționează bine practic pe toate speciile. Rezistența secundară a *Candida* spp. către antimicotice se dezvoltă rar, de regulă după tratamentele îndelungate la imunocompromiși.

Tratamentul trebuie să continuie încă 2 săptămâni după dispariția simptomelor și ultima hemocultură pozitivă la *Candida*. Se impune înlăturarea factorilor de risc pentru candidoză.

Se recomandă supravegherea pacienților 2 luni după finisarea tratamentului pentru excluderea reapariției candidozei în focarele de metastazare [31].

## ASPERGILOZA

*Aspergillus* este o micetă care produce la om diferite forme clinice de boală. Acești fungi colonizează, de obicei, escarele apărute după arsuri și detritusurile din conductul auditiv extern. Fungii sunt răspândiți în sol, materialele de construcție,

sistemele de ventilare, în unele produse alimentare, deşeuri organice. Contaminarea mai frecvent apare aerogen, prin inhalarea sporilor. Nu se transmite de la om la om. În 90% cazuri sunt afectaţi pulmonii, în 5-10% - sinusurile paranazale.

Din cele peste 150 specii de *Aspergillus* patogenii cei mai importanţi sunt *A.fumigatus* (circa 80-90% cazuri), *A.flavus* (10% cazuri), *A.niger* (2-6% cazuri).

*Aspergillus* spp. pot provoca diferite afecţiuni pulmonare:

- aspergiloza invazivă;
- aspergiloza cronică necrotizantă;
- aspergilomul;
- aspergiloza alergică bronhopulmonară.

Aceste forme se deosebesc atât clinic, cât şi patogenetic, apar la diferite grupuri de pacienţi şi necesită diferite metode de diagnosticare. Evoluţia clinică a aspergilozei depinde în primul rând de statutul imun al gazdei [5,15,35].

*Aspergiloza invazivă* se dezvoltă mai frecvent la persoanele cu agranulocitoză îndelungată (terapie citostatică sau boală hematologică, corticoterapie şi/sau tratament imunosupresiv îndelungat), după transplant medular şi renal, la HIV-infectaţi. Prin urmare, se întâlneşte în 5-24% cazuri la bolnavii cu leucemii, în 4-12% cazuri la cei cu transplant de măduvă osoasă, până în 13% cazuri la pacienţii cu SIDA. *Aspergillus* spp. sunt angiotrope şi, cauzând tromboze, conduc la diseminare cu metastaze micotice, dintre care 7-20% sunt cerebrale. Aspergiloza invazivă este cea mai frecventă cauză de pneumonie fungică. Letalitatea în aspergiloza invazivă este foarte înaltă: fără tratament 100%, cu tratament circa 50% [2,6,17,35].

*Aspergiloza pulmonară* se manifestă prin tuse, febră, hemoptizie ca rezultat al pneumoniei necrotizante în stadiile avansate. Iniţial însă apar schimbări neînsemnate, care la radiografia toracică pot trece neobservate. Dar la HRCT deja se pot pune în evidenţă focare multinodulare cu areolă (halou) sau cavităţi. Pneumoniile prin *Aspergillus* mai pot mima tabloul radiologic al infarctului pulmonar sau chiar al pneumonitei interstiţiale. Pneumonia necrotizantă apare la pacienţii cu afecţiuni pulmonare cronice care primesc corticosteroizi.

La examenul morfologic sunt evidenţiate abcese necrotizante şi infarcte. Diagnosticul pozitiv se stabileşte în baza izolării agentului din ţesuturi. *Aspergillus* spp. în ţesuturi se colorează bine cu hematoxilină-eozină. Hifele cu un diametru de 2-3 *μm* se ramifică radial de la un focar central, în formă de tulpină. Este caracteristică ramificarea dihotomică sub un unghi de 45° şi, spre deosebire de zigomicoze, miceliile sunt septate. În preparatele histologice se diferenţiază cu greu de hialohifomicoze, fiind necesară identificarea fungilor prin însămânţare [6,15,35].

*Aspergillus* trebuie identificat până la specie din următoarele considerente:

- *A.niger* evidenţiat în probele respiratorii mai frecvent atestă colonizarea;
- *A.nidulans* mai frecvent produce granulomatoză cronică, poate răspunde mai puţin la tratamentul cu amfotericina B;

- *A.terreus* şi *A.nidulans* pot fi rezistente la amfotericina B, iar *A.fumigatus* poate dezvolta rezistenţă secundară la itraconazol [38].

Stabilirea diagnosticului adeseori este dificilă, fapt determinat de sensibilitatea joasă a însămânţărilor din spută şi lichidul LBA. La fel şi hemoculturile pot fi negative, chiar în formele diseminate. Metoda de diagnostic recomandată este determinarea antigenului de *Aspergillus* în ser [35].

Medicamente de elecţie în tratamentul aspergilozei invazive sunt itraconazolul şi voriconazolul. De alternativă vor fi amfotericina B (până la stabilizarea stării, urmată de amfotericina B liposomală) sau caspofungina. Tratamentul continuă până la dispariţia manifestărilor clinice, eradicarea infecţiei şi normalizarea tabloului radiologic, dispariţia neutropeniei şi, de regulă, depăşeşte 3 luni. Dacă se constată ineficienţa tratamentului, se recurge la combinaţii de antimicotice: voriconazol cu caspofungină sau caspofungină şi amfotericina B liposomală. Tratamentul chirurgical este indicat în caz de risc de hemoragie pulmonară, pentru înlăturarea focarelor unice cu risc de metastazare a infecţiei.

După remisia infecţiei cu *Aspergillus* se recomandă profilaxia: după orice cură de tratament cu citostatice, în perioada de neutropenie (nivelul neutrofilelor ≤ 1000 */ml*). Se administrează voriconazol, amfotericină B, factori de stimulare a coloniilor de granulocite (filgrastin, lenograstin) sau de granulocite şi macrofagi (molgramostin) [35].

*Aspergiloza cronică necrotizantă* apare la persoanele cu deficit T-celular. Pacienţii cu SIDA sunt predispuşi la traheobronşita ulcerativă, care poate coexista cu afecţiunea pulmonară parenchimatoasă. Boala decurge cu acutizări şi remisii (în funcţie de gradul imunodeficitului), în final cu fibroză şi dereglarea funcţiei pulmonare. La persoanele cu imunosupresie severă are loc progresarea şi diseminarea hematogenă a infecţiei cu afectarea creierului, organelor interne. Determinarea IgG în serul bolnavilor cu aspergiloză cronică necrotizantă are o valoare diagnostică în 90% cazuri. Această variantă clinică adeseori impune diagnosticul diferenţial cu tuberculoza pulmonară. Pentru un diagnostic pozitiv este necesar examenul bronhoscopic.

Tratamentul de elecţie va fi cu voriconazol, de alternativă - cu amfotericina B. Uneori se poate recurge la tratament chirurgical [2,6,15,42].

*Aspergilomul* reprezintă o masă din micelii (*fungus ball*) de *Aspergillus*, care creşte în cavităţi preexistente (de exemplu caverne posttuberculoase, pneumonii abcedante, sarcoidoză). Iniţial decurge asimptomatic, dar odată cu progresarea bolii apar tusea, hemoptizia, subfebrilitatea, scăderea ponderală. La aproape 10% dintre pacienţi simptomele se rezolvă spontan. Suprainfecţiile bacteriene în cavităţile pulmonare asociază simptomatica infecţiilor acute. Această variantă a infecţiei cu *Aspergillus* comportă un risc de complicaţii, cea mai severă fiind hemoragia pulmonară (survine în 20% cazuri).

În variantele asimptomatice se recomandă supraveghere, în cazurile cu risc de complicaţii (în hemoptizii, hemoragii, creştere invazivă, imunosupresie) se recomandă

tratament chirurgical și tratament antimicotic perioperator. Atunci când intervenția chirurgicală este contraindicată, se administrează tratament îndelungat cu itraconazol sau instilarea de amfotericină B în cavernă [2,6,31,42].

*Aspergiloza bronhopulmonară alergică* este o manifestare de hipersensibilizare (la atopici), mediată prin IgE, la colonizarea tractului respirator cu *Aspergillus*. Mai frecvent apare la astmatici și la persoanele cu fibroză chistică. Nu decurge cu invazia cu *Aspergillus*.

Boala are caracter fluctuant, cu ameliorarea graduală a simptomelor, a sindromului obstructiv sau a pneumonitelor eozinofilice. Evoluția aspergilozei bronhopulmonare poate fi prelungită, cu instalarea bronșectaziilor proximale cu aspect sacular și fibrozei pulmonare progresive cu insuficiență respiratorie. Diagnosticul pozitiv prevede prezența a 6 criterii dintre următoarele: sindrom bronhoobstructiv; eozinofilie serică ($\geq 0,4 \times 10^9/l$); infiltrate migratorii la radiografia pulmonară; bronșiectazii proximale; IgE serice totale peste 1000 *ng/ml*; prezența IgE sau IgG specifice către *Aspergillus*; teste cutanate cu antigen pozitive.

Se tratează ca și astmul cu bronhodilatatoare și corticosteroizi sistemici (0,5 *mg/kg*/zi) până la jugularea sindromului obstructiv și dispariția infiltratelor pulmonare radiologice, apoi doza se micșorează, cu administrare peste o zi, timp de 3-6 luni. După jugularea sindromului obstructiv se asociază itraconazolul (200-400 *mg*/zi, 2-4 luni) [6,42].

## CRIPTOCOCOZA

Cel mai des este cauzată de *C.neoformans, C.albidus* și *C.laurentii* se întâlnesc foarte rar. Patogenii au o răspândire largă, saprofitează în sol, pe unele plante, în excrementele porumbeilor. Incidența criptococozei este sporită la HIV-infectați și constituie 4-30%, fiind direct determinată de gradul imunodeficitului. Infecția criptococică poate apărea și la indivizii cu sistemul imun intact. Colonizarea este întâlnită la pacienții cu patologie pulmonară preexistentă.

Factorii de risc ai criptococozei sunt dereglarea imunității T-celulare (infecția HIV/SIDA, limfoame, leucemii limfocitare cronice, sarcoidoza, transplantul de organe, tratamente îndelungate cu glucocorticosteroizi și imunosupresoare). Alți factori predispozanți sunt diabetul, patologia renală și hepatică, fumatul.

Contaminarea are loc prin inhalare. Boala poate decurge acut, subacut și cronic, în funcție de gradul de imunosupresie. Diseminarea și boala pulmonară progresivă apar mai des la imunocompromiși [3,13,17].

La bolnavii cu SIDA mai frecvent se afectează SNC, pulmonii, tegumentele, apar formele diseminate cu afectarea oaselor, rinichilor, suprarenalelor. Cea mai frecventă manifestare a infecției criptococice este meningoencefalita (70-90%) cu debut lent, iar la persoanele cu imunodeficit sever - meningoencefalita cu debut acut. Meningoencefalita decurge cu implicarea cortexului, cerebelului și trunchiului cerebral.

Semnele meningiene de regulă lipsesc. Uneori apar şi criptococoame intracerebrale. Lichidul cefalorahidian (LCR) de regulă are o presiune crescută. Evoluţia bolii poate fi complicată cu hidrocefalee obstructivă. Creşterea presiunii intracraniene este cauza inclavării fatale a trunchiului cerebral. Afectarea pulmonară decurge cu febră (80%), tuse (60%), dispnee (50%), dureri toracice (50%), scăderea masei corporale (40%), hemoptizie (10%). Letalitatea în meningoencefalita fără tratament poate fi 100%.

La imunocompetenţi criptococoza se dezvoltă rar. Pneumonia se rezolvă fără tratament şi doar ocazional este posibilă recurenţa sau diseminarea. Decurge cu tuse (50%), dureri toracice (50%), scădere ponderală (30%), febră (25%) şi hemoptizie (20%) [6,36,42].

Manifestările radiologice ale criptococozei la pacienţii cu SIDA sunt infiltraţii interstiţiale cu limfadenopatie. La imunocompromişii fără SIDA apar zone de infiltraţie omogenă, focare subpleurale cu contururi neclare, opacităţi rotunde subpleurale în lobii superiori, cavităţi. La persoanele imunocompetente *pattern*-ul radiologic este de opacităţi solitare sau multiple rotunde, mai rar de cavităţi şi lichid pleural [5,36].

În stabilirea diagnosticului este importantă determinarea antigenului capsular polizaharidic criptococic (testul de latex-aglutinare sau ELISA) în ser şi/sau în LCR. Rezultatele fals pozitive sunt rare.

LCR la pacienţii imunodeprimaţi şi, în special, cu infecţie HIV/SIDA, cu sarcoidoză, recipienţii de transplant, precum şi orice LCR care demonstrează majorarea proteinei şi scăderea glucozei, pleiocitoză variabilă fără o explicaţie adecvată trebuie testat microscopic (pot fi prezente celule incapsulate înmugurite) şi la antigenul criptococic. La fel este recomandată însămânţarea LCR la acest contingent de pacienţi [6,11,36,42].

Criptococul este rezistent la caspofungină. Rezistenţa primară la amfotericina B, fluconazol şi itraconazol este rară. Rezistenţă secundară la azoli se poate dezvolta datorită tratamentului îndelungat. Preparatul de elecţie în tratamentul criptococozei este fluconazolul (200-400 *mg*/zi), iar de alternativă este itraconazolul (200-400 *mg*/zi). Durata tratamentului este de 3-12 luni (la persoanele fără imunodeficit) sau pe toată viaţa (la imunocompromişi). La fel, la persoanele fără imunodeficit tratamentul de alternativă poate fi amfotericina B (05-1,0 *mg/kg*/24 ore) [21,36,38].

## ZIGOMICOZE

Agenţii patogeni sunt fungi inferiori din clasa *Zigomicetes, Rhizopus* spp., *Absidia* spp., *Rhizomucor pussilus* şi *Mucor* spp., care sunt răspândiţi pe larg în sol, deseori pe produsele alimentare, în deşeuri vegetale. Sunt hife în formă de panglică.

Factori de risc pentru zigomicoze sunt diabetul zaharat decompensat, neutropenia severă, transplantul de organe, SIDA, tratamentul îndelungat cu doze mari de corticosteroizi, arsurile profunde pe suprafaţă întinsă, tratamentul îndelungat cu deferoxamin, insuficienţa renală, hemoblastozele. Infectarea are loc prin inhalare sau implantare traumatică.

Zigomicozele evoluează agresiv cu distrugerea rapidă a tuturor barierelor tisulare, afectarea vaselor cu diseminare hematogenă, tromboze cu infarct şi necroze. Pot fi afectate toate organele, dar mai frecvent sinusurile paranazale (50%), pulmonii (20%), tegumentele şi ţesutul subcutanat (10%), TGI (10%). Formele diseminate apar mai frecvent la persoanele supuse unor chimioterapii severe.

Zigomicoza pulmonară survine prin inhalarea sporilor, mai rar prin diseminare hematogenă sau limfogenă. Se manifestă prin febră, ce se menţine în pofida antibioterapiei, tuse, dureri toracice, hemoptizie sau hemoragie pulmonară. Progresarea infecţiei şi afectarea creierului se soldează cu exitus în scurt timp - 2-3 săptămâni.

Tabloul radiologic este nespecific: focare uni- sau multilobare cu necroză în centru, cavităţi, mai rar limfadenopatie, pleurezie. Pentru confirmarea afectării SNC se recurge la CT (sinusurilor paranazale, cerebral) sau RMN. Agenţii zigomicozelor se evidenţiază greu la examenul micologic, chiar şi în formele răspândite. La microscopia materialului din focarul infecţiei se pot vizualiza micelii late neseptate. *Mucorales* sunt foarte susceptibile la păstrarea temporară în frigider.

Tratamentul prevede doze mari de amfotericină B, înlăturarea chirurgicală a ţesuturilor afectate [6,32,42].

## HIALOHIFOMICOZE

Pe al II-lea loc, după *Aspergillus* spp., în etiologia micozelor invazive se află *Fusarium* spp. În afară de pneumonii, hialohifomicetele provoacă afecţiune locală la imunocompetenţi, iar la imunocompromişi - fungemie şi diseminare cu letalitate înaltă. Pronosticul nefavorabil este determinat de imunosupresia severă a gazdelor şi de sensibilitatea redusă la antifungice a hialohifomicetelor.

Hialohifomicozele pulmonare se dezvoltă mai frecvent la bolnavii cu hemoblastoze şi neutropenie îndelungată, recipienţii de transplant medular, mai rar la pacienţii cu arsuri întinse profunde. Infectarea are loc prin inhalare, mai rar prin cateter intravenos. O sursă posibilă este onihomicoza.

Hialohifomicetele sunt agenţi angioinvazivi. Prin afectarea arterelor şi formarea de trombi conduc la infarcte tisulare, diseminare hematogenă a infecţiei cu afectarea tegumentelor, organelor interne, oaselor, creierului. Manifestările clinice sunt determinate de localizarea procesului. Pacienţii prezintă febră peste 38°C. La 50-70% dintre pacienţi sunt afectate tegumentele şi ţesutul subcutanat, manifestate prin papule eritematoase dureroase sau noduli subcutanaţi cu necrotizare în centru.

Depistarea hialohifomiceliilor intratisulare este dificilă. Fungii se pot evidenţia prin însămânţare (pe lângă lista de investigaţii recomandate se examinează microscopic şi se însămânţează materialul din unghiile afectate în onihomicoză). Hemoculturile în invaziile cu *Fusarium* spp. sunt pozitive doar în 40-60% cazuri.

Tratamentul este îngreuiat de sensibilitatea redusă a hialohifomicetelor la antimicotice, inclusiv la amfotericina B şi itraconazol. *Fusarium* spp. la fel are sen-

sibilitatea redusă la toate antimicoticele, cu excepția voriconazolului. În tratamentul hialohifomicozei invazive se recomandă și tratamentul chirurgical. Corecția factorilor de risc este obligatorie. Pronosticul hialohifomicozelor este nefavorabil, letalitatea constituind 50-100%, durata supraviețuirii bolnavilor fiind 10-30 zile [2,17,30,38,42].

## FEOHIFOMICOZE

Feohifomiceliile se deosebesc de alți fungi prin prezența pigmenților de melanină în peretele celular, care conferă colorație închisă miceliilor. Feohifomicozele invazive, de regulă, survin ca și infecții nosocomiale la persoanele imunocompromise. Factorii de risc sunt: granulocitopenia, cateterizarea intravenoasă îndelungată, imunosupresie profundă.

Feohifomicozele decurg cu afectare pulmonară, a sinusurilor paranazale, cu diseminare și abcese intracerebrale. Diagnosticul pozitiv se stabilește în baza evidențierii fungilor în focarele afectate la examenul micologic.

Se recomandă tratament combinat: antifungice și chirurgical. Din antifungice sunt recomandate amfotericina B (unele specii au sensibilitate redusă) sau itraconazol, sau voriconazol [2,30,42].

## MICOZELE ENDEMICE

Sunt cauzate de fungi endemici, care sunt patogeni pentru gazdele imunocompromise, dar devin mult mai agresivi la imunodeprimați.

*Coccidioidoza*, cauzată de *Coccidioides immitis*, fung endemic pentru SUA, regiunea de nord din Mexic, Guatemala, Venesuela, Argentina. Contaminarea are loc prin inhalarea de spori. După o perioadă de 7-21 zile, în 50% cazuri, apare o infecție respiratorie acută autolimitantă. În 5-10% cazuri survine o boală pulmonară cronică. Diseminarea hematogenă conduce la manifestări extrapulmonare, cea mai severă fiind afectarea creierului. La stabilirea diagnosticului contribuie examenul serologic cu evidențierea IgM și IgG specifici.

Tratamentul antimicotic (fluconazol sau amfotericină B) este îndelungat, 3-6 luni. În caz de caverne pulmonare tratamentul antimicotic este combinat cu tratament chirurgical.

*Histoplasmoza* este întâlnită în America de Nord, Centrală și de Sud. Unele specii (*H.capsulatum var. duboisii*) - în Africa Centrală și de Vest. Contaminarea are loc prin inhalarea de spori. Boala se dezvoltă în 90% cazuri. Varianta clinică mai frecventă este pneumonia. În 5% cazuri, mai frecvent la femei, se dezvoltă artrita, eritemul nodos sau eritemul polimorf. Histoplasmoza pulmonară cronică survine la persoanele cu boli pulmonare preexistente. La persoanele cu imunodeficit are loc diseminarea cu afectarea SNC. La stabilirea diagnosticului contribuie depistarea antigenilor sau anticorpilor fungului.

Evoluția bolii la persoanele imunocompetente este benignă - de regulă are loc însănătoșirea spontană. În tratamentul antimicotic sunt recomandate itraconazolul sau amfotericina B. Tratamentul chirurgical este recomandat în fibroza mediastinală.

*Blastomicoza* este întâlnită în America Centrală și de Nord. Infecții sporadice sunt observate și în Africa. Infectarea are loc prin inhalarea de spori, în 50% cazuri boala nu se dezvoltă. Varianta clinică mai frecventă este pneumonia. Diseminarea hematogenă conduce la afectarea pielii, oaselor (în 5% cazuri), a SNC (0,5%). Boala rar apare la HIV-infectați. Pentru confirmarea blastomicozei sunt recomandate teste serologice de depistare a anticorpilor către *P.brasiliensis.*

În tratament se utilizează itraconazolul, fluconazol sau amfotericina B.

*Paracoccidioza* este întâlnită în America Centrală și de Sud. Infectarea are loc prin inhalarea fungului, boala se dezvoltă doar în 10% cazuri. Fungul poate persista în ganglionii limfatici câțiva ani. Clinic paracoccidioza decurge cu afectarea mucoasei bucale, tegumentelor, țesutului subcutanat, oaselor, TGI, ficatului, splinei, SNC. Afectarea pulmonară este asemănătoare cu tuberculoza. La stabilirea diagnosticului contribuie examenul serologic.

Tratamentul antimicotic (itraconazol, fluconazol, ketoconazol sau amfotericină B) este îndelungat, 6-12 luni. La pacienții cu SIDA, după remisia bolii, pe fondal de tratament antiretroviral eficient, pe parcursul a 6 luni, se recomandă profilaxia cu itraconazol (200 *mg*/zi) până la rezolvarea neutropeniei.

*Penicilioza* apare în unele regiuni ale Asiei de Sud-Vest. Unicul fung patogen este *P.marneffei*, care afectează de regulă pe cei HIV-infectați. Contaminarea are loc prin inhalarea de spori. Survine pneumonia cu febră, scădere ponderală, limfadenopatie, hepatosplenomegalie, erupții papuloase, anemie marcată. Boala are evoluție recidivantă. Tratamentul antimicotic include itraconazolul sau amfotericina B. Este recomandată profilaxia peniciliozei.

## PNEUMONIA PRIN *PNEUMOCYSTIS JIROVECI*

*Pneumocystis carinii* (denumirea anterioară) a fost identificat ca și protozoar aproape 100 de ani în urmă și reclasificat ca fung în 1988. Atribuirea la protozoare a fost susținută de eficacitatea antiprotozoicelor în tratament (spre deosebire de antifungice). Alt argument era și lipsa ergosterolului în peretele pneumocistului [7,9,13].Timp îndelungat se considera un microorganism inofensiv. Ulterior a fost demonstrat că este cauza pneumoniei interstițiale plasmocitare, care poate apărea la nou-născuții (în special la cei prematuri) cu imunodeficit. Odată cu implimentarea pe larg a tratamentelor imunosupresive (mai ales în oncologie) creștea și incidența pneumoniilor cu *Pneumocystis*. Primele comunicări despre dezvoltarea pneumoniilor prin pneumocist la persoanele tinere aparent sănătoase (de regulă, homosexuali sau narcomani) au apărut în anii '70 ai secolului trecut. Acestea au fost printre primele semnalări despre un nou sindrom de imunodeficiență - SIDA [8].

Actualmente este cert că *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) este un fung neobişnuit, asemănător cu patogenii plantelor. Focarul natural şi căile de transmitere a *P.jiroveci* nu sunt clarificate definitiv. Acest microorganism este depistat la multe mamifere, inclusiv la animale de laborator, însă datele existente vorbesc că pneumonia pneumocistică nu este o zoonoză şi se transmite de la om la om pe cale respiratorie. *Pneumocystis* evidenţiat de la om şi cele evidenţiate de la diferite mamifere genetic nu sunt omogene. Astfel, o altă particularitate a microorganismului este diversitatea genetică, în unele cazuri şi fenotipică, a însăşi speciei de *Pneumocystis carinii*, fapt care a determinat anterior indicarea în denumirea microbului nu doar a genului şi speciei, dar şi a gazdei - *Pneumocystis carinii hominis*. În prezent tipul de *Pneumocystis carinii* responsabil de infecţiile la om este delimitat într-o specie aparte - *Pneumocystis jiroveci*. Prin urmare, omul nu poate infecta şobolanii cu *P.jiroveci* şi nici vice versa, nu se poate infecta cu pneumocist de la şobolani. *P.jiroveci* nu poate fi cultivat, deşi au fost încercate diverse tehnici [13,26].

*Pneumocystis* poate coloniza tractul respirator inferior, însă persoanele cu sistemul imun normal nu sunt purtători permanenţi. Factor independent de risc pentru colonizare este tratamentul steroidian îndelungat. Rezultatele cercetărilor serologice arată că majoritatea oamenilor au suportat o infecţie asimptomatică în primii ani de viaţă: peste 90% dintre adulţi şi 75% dintre copiii sub 4 ani au anticorpi către pneumocist [37].

La examenul microscopic pot fi evidenţiate trei forme morfologice ale pneumocistului: sporozoiţi, trofozoiţi şi chisturi. Peretele celular al chisturilor este mai gros decât la trofozoiţi, iar la microscopia electronică poate fi evidenţiat şi stratul extern, care prin metodele obişnuite de coloraţie nu poate fi depistat. Trofozoitul aderă strâns la membrana celulară a pneumocitului de tip I şi proliferează. Apoi se rotunjeşte, formează un perete celular îngroşat şi se transformă în chist, ce conţine 8 celule fiice (sporozoiţi), care vor ieşi prin porii din peretele chistului şi vor forma o nouă generaţie de trofozoiţi [20,25].

*Pneumocystis* are un tropism unic pentru pulmoni, fiind un patogen alveolar. Replicarea lui este asociată de producerea unui exsudat alveolar, iniţial acelular, ulterior poate asocia şi un răspuns celular cu mononucleare. Urmează o pneumonită interstiţială - boala persoanelor cu imunitate compromisă Pneumonia cu *P.jiroveci*, boala care deseori defineşte SIDA la HIV-infectaţi, survine de regulă când numărul T-helperilor ($CD_4$+) este sub 200 /$\mu l$ [19,24,28].

Răspunsul imun în infecţia cu *P.jiroveci* prevede interacţiunea strânsă a limfocitelor T ($CD_4$+), macrofagelor alveolare, neutrofilelor şi a mediatorilor solubili, care facilitează eradicarea infecţiei. Activitatea T-helperilor ($CD_4$+) este esenţială în apărarea anti-pneumocistică, astfel că riscul de infecţie va fi sporit când numărul lor scade sub 200 /$\mu l$. Rolul limfocitelor T ($CD_4$+) este dirijarea răspunsului imun prin recrutarea şi activarea altor celule imune, cum ar fi monocitele şi macrofagele. La fel, pneumonia cu *P.jiroveci* poate surveni şi în urma creşterii limfocitelor T-supresori ($CD_8$+) [37].

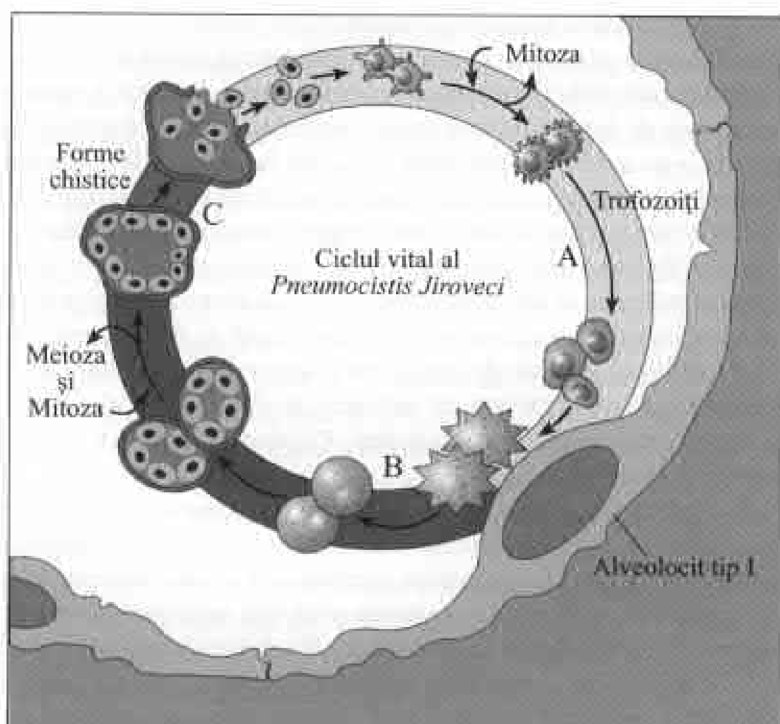



*Figura 7.1*

Ciclul vital al *Pneumocistis jiroveci*.

Ciclul vital al pneumocistului este unul complex , microorganismul trecând prin mai multe stadii pe parcurusi infecţiei.

(A) - trofozoiţii (formele trofice) în majoritate sunt haploizi, numeric fiind mai mulţi faţă de formele chistice; aderă intim la membrana alveolocitului.

(B) - clastere de trofozoiţi luminiscenţi, rezultate din adeziunea trofozoiţilor între ei.

(C) - formele chistice, conţin 2,4,8, nuclee; modul de formare al acestora nu este cunoscut, probabil rezultă din conjugarea şi maturizarea trofozoiţilor.

Mecanismele prin care T-helperii ($CD_4$+) mediază răspunsul de apărare antipneumocistică au fost descoperite relativ recent. Factorul necrozei tumorale alfa (α-TNF) şi interleukina-1, derivate din macrofage, sunt responsabile de iniţierea răspunsului inflamator realizat de limfocitele T ($CD_4$+). Ultimele, ca răspuns la interacţiunea cu antigenele pneumocistului, generează mediatori - limfotactina şi γ-interferonul. Limfotactina, chemokină, este un chemoatractant potenţial pentru recrutarea ulterioară a limfocitelor, iar γ-interferonul activează producerea de către macrofage a α-TNF, a superoxizilor şi a speciilor reactive de azot, toate fiind implicate în lupta cu infecţia cu *Pneumocystis*. În studii experimentale γ-interferonul în aerosol reduce din intensitatea infecţiei [3,4,12,39].

După examenul histologic boala poate fi clasificată în 3 stadii:

I - iniţial, caracterizat prin prezenţa chisturilor şi trofozoiţilor, aderaţi de fibronectina pereţilor alveolari. Este tipică lipsa inflamaţiei şi infiltraţiei celulare a pereţilor alveolari, precum şi lipsa manifestărilor clinice;

II - descuamarea epiteliului alveolar şi sporirea numărului de chisturi în macrofagele alveolare. Apar primele manifestări clinice;

III - final, reprezentat de alveolită cu descuamarea intensă a epiteliului alveolar, vacuolizare a citoplasmei macrofagelor alveolare, infiltraţie interstiţială monocitară sau plasmocitară, număr mare de pneumocişti atât în macrofage, cât şi în lumenul alveolelor.

Pe măsura progresării bolii trofozoiţii şi detritul celular se acumulează în alveole până la obliterarea lor. Un alt aspect patofiziologic important este dereglarea sintezei de surfactant - toate împreună conduc la scăderea difuziei gazoase şi insuficienţă respiratorie.

Tabloul clinic al afectării pulmonare cu *P.jiroveci* este variat: de la o afectare pulmonară subacută sau cronică, relativ uşoară, până la pneumonii grave cu evoluţie rapidă spre deces.

Pneumonia pneumocistică la bolnavii cu SIDA are debut mai des insidios, se manifestă prin tuse neproductivă pe parcursul a câteva săptămâni, dispnee progresivă şi subfebrilitate [29].

La persoanele HIV-negative (bolnavii imunodeprimaţi, trataţi cu citostatice şi/sau corticosteroizi) boala de regulă progresează rapid. Debutul este mai des acut, brutal, cu febră, tuse şi dispnee progresivă. Timp de 7-8 zile se dezvoltă o insuficienţă respiratorie severă cu semne fizice pulmonare modeste [33,40].

*Tabelul 7.2*

**CONDIŢIILE CLINICE ASOCIATE PNEUMONIEI PNEUMOCISTICE [6]**

| | ***Condiţiile*** |
|---|---|
| *Tipice* | HIV-infecţie<br>Tratament imunosupresiv pentru:<br>- limfoblastoze<br>- tumori solide maligne<br>- transplant de măduvă osoasă<br>- transplant de organe<br>- boli de sistem |
| *Atipice* | Limfocitopenie $CD_4$+ idiopatică<br>Nou-născuţi cu subnutriţie, subponderali<br>Prematuri<br>Sindromul Cushing<br>Senilitate |

Datorită virulenţei joase a pneumocistului, chiar şi în pneumoniile soldate cu exitus, infecţia rareori este generalizată. Doar în cazuri rare, de regulă la pacienţii cu imunosupresie severă, *P.jiroveci* poate disemina, determinând pneumocistoza extrapulmonară - leziuni granulomatoase extrapulmonare. Sunt comunicări despre afectarea măduvei osoase, ganglionilor limfatici, splinei, ficatului, tractului gastro-intestinal, inimii, suprarenalelor şi ochilor. La majoritatea acestor bolnavi afectarea extrapulmonară mai frecvent este depistată ocazional şi foarte rar se însoţeşte de manifestări clinice.

Manifestările clinice ale pneumocistozei la fel pot fi extrem de variate: febră izolată la un pacient cu risc; condensări pulmonare care sugerează infecţii bacteriene; leziune cavitară febrilă; pneumotorace asociat cu leziuni pulmonare infiltrative (apare prin leziuni necrotizante subpleurale); anemie; adenopatii; hepatosplenomegalie inexplicabilă.

Letalitatea la persoanele cu SIDA constituie 10-20% la prima infecţie, dar creşte substanţial când apare necesitatea ventilaţiei pulmonare. Printre pacienţii fără HIV/SIDA cu pneumonie pneumocistică letalitatea va fi 30-60% în funcţie de factorii de risc: va fi mai înaltă la bolnavii cu cancer faţă de cei cu transplant sau boli ale ţesutului conjunctiv. Dar în general, letalitatea în pneumonia cu *P.jiroveci*, fără tratamentul adecvat, poate atinge şi 80% [29,33].

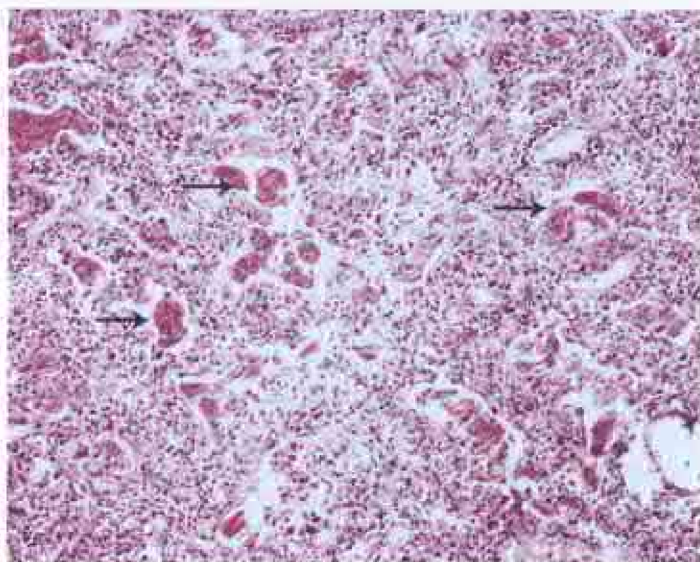


*Figura 7.2*
Pneumonie pneumocistică.
În lumenul alveolelor aglomerări de pneumociste sub formă de mase proteice eozinofile cu aspect spumos. Coloraţie hematoxilină-eozină, ×70.
(Colecţia doctor conferenţiar Mihailov V.)

Tabloul radiologic poate fi cu schimbări diverse până la unul neschimbat. Tipică este afectarea bilaterală - infiltrație interstițială perihilară, care, odată cu progresarea bolii, poate trece în infiltrație difuză, omogenă pulmonară [10]. Mai rar sunt prezenți nodulii solitari sau multipli. La pacienții care administrează pentamidină în aerosol pot fi decelate infiltrate în lobii superiori. Rareori radiografia pune în evidență pneumatocele, pneumotorace, epanșament pleural, limfadenopatie toracică. La pacienții cu tabloul radiologic normal, HRCT, având sensibilitate net superioară, poate determina opacități extinse de tip sticlă mată sau leziuni cavitare [18].

Stabilirea diagnosticului de pneumonie pneumocistică poate fi dificilă, simptomele și semnele bolii fiind nespecifice. Dificultățile întâmpinate sunt determinate și de un șir de alți factori: persoanele HIV-infectate administrează tratament profilactic; infecțiile concomitente și cu alte microorganisme (de exemplu cu citomegalovirus, fungi).

Pentru confirmarea *Pneumocystis jiroveci* pot fi prelevate sputa (dacă tusea este seacă se recomandă colectarea sputei induse), lichidul bronhoalveolar, bioptatul transbronșic sau din biopsia pulmonară deschisă.

Analiza sputei expectorate are o sensibilitate redusă - la acești pacienți tusea mai des este neproductivă, sunt dificultăți de expectorare. Examinarea sputei induse (prin inhalare de soluție hipertonică de 3% de NaCl) este mai informativă, cu sensibilitatea 50-90% și este recomandată ca prim pas în confirmarea diagnosticului (partea negativă a metodei este răspândirea fungului în mediul înconjurător). Doar atunci când specimenul (sputa indusă) nu pune în evidență pneumocistul, se recurge la bronhoscopie și lavaj bronhoalveolar (LBA). Necesitatea biopsiei pulmonare pentru decelarea pneumocistului este rară (fapt determinat și de potențialele complicații), dar care este importantă în depistarea altor boli la persoanele HIV-infectate: tuberculoza, infecțiile fungice.

Trofozoiții (care sunt în număr mai mare față de chisturi la pacienții cu pneumonie) pot fi detectați prin microscopia cu colorațiile Wright-Giemsa, Papanicolau, sau Gram-Weigert. Chisturile pot fi colorate după Gomori-Grecott, cu toluidină blue O sau alb-calcofluor. Anticorpii monoclonali (cu anticorpi fluorescenți) au sensibilitate și specificitate mai înaltă în probele din spută indusă, lichidul bronhoalveolar în confirmarea formelor chistice sau trofozoide. PCR rămâne o metodă de perspectivă pentru decelarea pneumocistului [1,22,34].

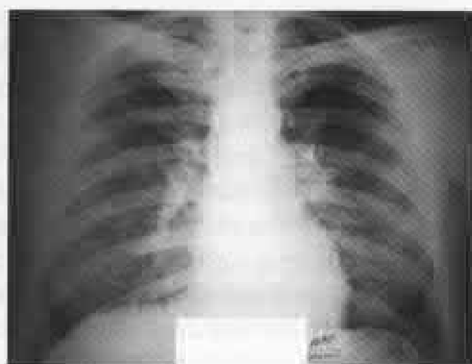
În unele studii au fost încercări de elaborare a testelor indirecte de diagnosticare: determinarea LDH, nivelului de S-adenosilmetionină. Însă acestea nu și-au găsit utilizarea pe larg în practica medicală [37].

Actualmente există patru regimuri de bază în tratamentul pneumoniei prin *P.jiroveci* (*tabelul 7.3*).

Trimetoprimul-sulfametoxazona (co-trimoxazol) este cel mai eficient în tratamentul pneumoniei severe cu pneumocist. Din păcate, sunt frecvente reacțiile adverse, iar idiosincrazia la sulfonamide face imposibilă administrarea acestui preparat. Actualmente tot mai des se comunică despre rata sporindă a rezistenței pneumocistului la trimetoprim-sulfametoxazonă. Cauzele rezistenței (mutații genice) sunt obiectivul multor studii în derulare.



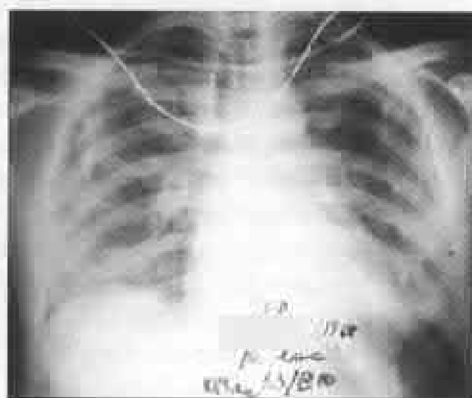
A



B



C



D

*Figura 7.3*

Pneumonie cu *Pneumocystis jiroveci* la un pacient cu SIDA soldată cu deces.
A - câmpurile pulmonare transparente;
B - examenul radiologic la 8 zile de la cel precedent - opacităţi reticulonodulare bilaterale simetrice preponderent în ariile pulmonare medii şi inferioare;
C - radiografia toracelui la 20 zile de cea iniţială (A) - evoluţia modificărilor reticulonodulare spre opacifiere difuză subtotală a ambilor hemitorace pe contul unor opacităţi alveolare confluente;
D - radiolografia la 5 zile de la cea precedentă (C) - dinamica radiologică semnificativă nu se constată.



A



B



C



D

*Figura 7.4*
A - *Pneumocystis jiroveci* în frotiul de spută colorație Giemsa. Imagini chistice multiple date de formele trofice, unele cu corpi intrachistici.
B - Frotiul spută colorația Giemsa modificat prezintă forme trofice incluse în teaca sporală (pereții chistici nu se colorează); se viziulizeză clar haloul.
C, D - Frotiu spută colorația Giemsa modificat. Trofozoiți de *Pneumocystis jiroveci*.
(Colecția doctor conferențiar Bologa V.)

În tratamentul pneumoniei prin *P.jiroveci* la pacienţii HIV-infectaţi cu hipoxemie ($PaO_2$ sub 70 *mmHg* sau gradientul alveolar-arterial peste 35, respirând cu aer atmosferic) sunt utilizaţi cu succes corticosteroizii:

-1-5-a zi - câte 40 *mg* de 2 ori în 24 ore;

-6-11-a zi - 40 *mg* 1 dată în 24 ore;

-11-21-a zi - 20 *mg* 1 dată în 24 ore.

La pacienţii fără HIV/SIDA, dar cu pneumonie severă prin *P.jiroveci*, doza zilnică de ≥ 60 *mg* de prednisolon demonstrează efect mai bun decât dozele mai mici [37].

Luând în consideraţie că, dintre toate cazurile de infecţie cu *P.jiroveci* 90% se dezvoltă când numărul T-helperilor ($CD_4$+) este sub 200 /µ*l*, acest nivel critic a devenit indicaţie pentru profilaxia antipneumocistică. Profilaxia primară a pneumoniei pneumocistice (a primului episod de pneumonie pneumocistică, care de altfel la marea majoritate dintre cei cu SIDA a survenit când numărul $CD_4$+ alcătuia 50-75 /*ml*) este recomandată HIV-infectaţilor, inclusiv gravidelor şi celor ce urmează tratament antiretroviral, cu nivelul critic de $CD_4$+ sub 200 /µ*l* sau cu anamnestic de candidoză orofaringeană [24].

Profilaxia secundară se efectuează la pacienţi după primul episod de pneumonie pneumocistică şi constă în administrare permanentă pe parcursul stării de imunodeficit a preparatelor antipneumocistice.

Profilaxia atât primară, cât şi secundară va fi stopată la pacienţii HIV-infectaţi ce au răspuns la tratamentul antiretroviral şi au nivelul $CD_4$+ crescut peste 200/µ*l* pe parcursul a cel puţin a 3 luni. Dacă numărul limfocitelor $CD_4$+ devine critic, profilaxia se reîncepe.

*Tabelul 7.3*

**REGIMURILE TERAPEUTICE ÎN PNEUMONIA PRIN *P.JIROVECI* [6]**

| *Medicamente* | *Doza* | *Calea de administratre* | *Notă* |
|---|---|---|---|
| *Trimetoprim-sulfametoxazonă* | 15-20 mg/kg în 24 ore (după trimetoprim) | *Per os*, intravenos | Tratament de elecţie |
| *Pentamidină* | 4 mg/kg în 24<br>600 mg în 24 ore | Intravenos, Aerosol | Tratament de alternativă |
| *Atovaquonă* | 750 mg în 24 ore | *Per os* | Tratament de alternativă |
| *Primaquină + clindamicină* | 30 mg în 24 ore<br>600 mg de 3 ori în 24 ore | *Per os* | Tratament de alternativă |

Notă: tratamentul durează 2-3 săptămâni

*Tabelul 7.4*

**RECOMANDARI PENTRU PROFILAXIA PNEUMONIE PRIN P.JIROVECI (ADULTI SI COPII PESTE 6 ANI) [6]**

| *Medicamente* | *Doze* | *Calea de administrare* | *Notă* |
|---|---|---|---|
| Trimetoprim-sulfametoxazonă | 960 mg în 24 ore, 1 priză sau 480 mg în 24 ore | *Per os* | De elecție |
| | 960 mg de 3 ori în săptămână | | Alternativă |
| Dapson | 50 mg de 2 ori în 24 ore sau 100 mg în 24 ore, 1 priză | *Per os* | În lipsa deficitului de glucoză-6-fosfat-dehidrogenază |
| Dapson + pirimetamină + leucovorin | 50 mg în 24 ore, 1 priză<br>50 mg în săptămână<br>25 mg în săptămână | *Per os* | În lipsa deficitului de glucoză-6-fosfat-dehidrogenază |
| Dapson + pirimetamină + leucovorin | 200 mg în săptămână<br>75 mg în săptămână<br>25 mg în săptămână | *Per os* | În lipsa deficitului de glucoză-6-fosfat-dehidrogenază |
| Pentamidină | 300 mg în lună | Aerosol | |
| Atovaquonă | 1500 mg în 24 ore | *Per os* | Pentru mărirea biodisponibilității se recomandă cu alimente grase |

Pacienții fără HIV/SIDA, dar care urmează tratament imunosupresiv sau au stări de imunodeficit dobândit sau ereditar, la fel trebuie să efectueze profilaxia pneumoniei cu pneumocist. Yale S.H. și colegii, într-un studiu retrospectiv, au demonstrat că tratamentul corticosteroid în doze echivalente cu ≥16 *mg* prednison pentru o perioadă de cel puțin 8 săptămâni la persoanele fără HIV/SIDA a fost asociat cu un risc major de a contracta pneumonia prin *P.jiroveci* [40]. Rezultate similare, dar la pacienții cu tratament imunosupresiv anticanceros sau pentru boli ale țesutului conjunctiv, au raportat și alți autori [17]. Este important că profilaxia cu trimetoprim-sulfametoxazonă este contraindicată pacienților care urmează terapie cu metotrexat. Pacienții tratați cu ≥ 25 *mg* metotrexat în săptămână pe fondalul profilaxiei cu trimetoprim-sulfametoxazonă au riscul mielosupresiei severe. Acest moment poate fi depășit prin administrarea de acid folic (1 *mg* în zi), sau leucovorin a doua zi după primirea metotrexatului, precum și prin monitorizarea minuțioasă a hemoleucogramei complete și a testelor hepatice de câte ori este nevoie [23].

***Bibliografie*:**


1. Armbruster C., Pokieser L., Hassl A. Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia by bronchoalveolar lavage in AIDS patients: comparison of Diff-Quik, fungifluor stain, direct immunofluorescence test and polymerase chain reaction. Acta Cytol 1995;39:1089-1093.
2. Ascioglu S., Rex J.H., De Pauw B., et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clin Infect Dis 2002;34:7-14
3. Beck J.M., Harmsen A.G. Lymphocytes in host defense against *Pneumocystis carinii*. Semin Respir Infect 1998;13:330-338.
4. Beck J.M., Liggitt H.D., Brunette E.N., et al. Reduction in intensity of *Pneumocystis carinii* pneumonia in mice by aerosol administration of gamma interferon. Infect Immun 1991;59:3859-3862.
5. Berger L.A. Imaging in the diagnosis of infections in immunocompromised patients. Curr Opinion Infect Dis 1998;11:431-436.
6. Botnaru V., Rusu D. Micozele în practica medicinei interne. Materialele conferinţei SCM "Sfântul Arhanghel Mihail". Chişinău 2002, p.184-195.
7. Carinii A. Formas de eschizogonia do *Trypanozoma lewisi*. Commun Soc Med Sao Paolo 1910;16:204.
8. Centers for Disease Control. *Pneumocystis* pneumonia - Los Angeles. MMWR 1981; 30:250-252.
9. Chagas C. Nova tripanozomiaze humana: estudo sobre a morfolojia e o evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., ajente etiolojico de nova entidade morbida do homem. Mem Inst Oswaldo Cruz 1909;1:159-218.
10. De Lorenzo L.J., Huang C.T., Maguire G.P., et al. Roentgenographic patterns of *Pneumocystis carinii* pneumonia in 104 patients with AIDS. Chest 1987;91:323-327
11. Denning D., Kibbler C., Barnes R.A. British Society for Medical Mycology pro posed standards of care for patients with invasive fungal infections. Lancet 2003;3:230-240.
12. Downing J.F., Kachel D.L., Pasula R., et al. Gamma interferon stimulates rat alveolar macrophages to kill *Pneumocystis carinii* by L-arginine and tumor necrosis factor - dependent mechanisms. Infect Immun 1999;67:1347-1352.
13. Edman J.C., Kovacs J.A., Masur H., et al. Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. Nature 1988;334:519-522.
14. Edwards J.E., Bodey G.P., Bowden R.A., et al. International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. Clin Infect Dis 1997;25:43-59.
15. Fraser D.W., Ward J.I., Ajello L., et al. *Aspergillosis* and other systemic mycoses: the growing problem. JAMA 1979;242:1631-1635.
16. Gherasim L. Pneumoniile. În: Medicina internă dub redacţia Gherasim L., vol.1, pag.38-90.
17. Groll A.H., Shah P.M., Mentzel C., et al. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. J Infect 1996;33:23-32.

18. Gruden J.F., Huang L., Turner J., et al. High-resolution CT in the evaluation of clinically suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients with normal, equivocal, or nonspecific radiographic findings. Am J Roentgenol 1997;169:967-975.
19. HIV/AIDS surveillance supplemental report. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2003;9(3):1-20.
20. Itatani C.A., Marshall G.J. Ultrastructural morphology and staining characteristics of *Pneumocystis carinii* in situ and from bronchoalveolar lavage. J Parasitol 1988;74:700-712.
21. Johnson M.D., Mc Dougall C., Ostrosky-Zeichner L., et al. Combination antifungal therapy. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:693-715.
22. Kovacs J.A., Ng V.L., Masur H., et al. Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia: improved detection in sputum with use of monoclonal antibodies. N Engl J Med 1988;318:589-593.
23. Langford C.A., Talar-Williams C., Barron K.S., et al. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granu lomatosis: extended follow-up and rate of relapse. Am J Med 2003;114:463-469.
24. Masur H., Kaplan J.E., Holmes K.K. Guidelines for preventing opportunistic infec tions among HIV-infected persons - 2002: recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. Ann Intern Med 2002;137:435-478.
25. Matsumoto Y., Yoshida Y. Sporogony in *Pneumocystis carinii*: synaptonemal complexes and meiotic nuclear divisions observed in precysts. J Protozool 1984;31:420-428.
26. Mazars E., Dei Cas E. Epidemiological and taxonomic impact on *Pneumocystis* biodiversity. FEMS Immunol Med Microbiol 1998;22:75-80.
27. Pappas P.G., Rex J.H., Sobel J.D., et al. Practice guidelines for the treatment of can didiasis. Clin Infect Dis 2004;38:161-189.
28. Phair J., Munoz A., Detels R., et al. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med 1990;322:161-165.
29. Randall Curtis J., Yarnold P.R., Schwartz D.N., et al. Improvements in outcomes of acute respiratory failure for patients with human immunodeficiency virus-related *Pneumocystis carinii* pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:393-398.
30. Rees J.R., Pinner R.W., Hajjeh R.A., et al. The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay area, 1992-1993: results of population-based laboratory active surveillance. Clin Infect Dis 1998; 27: 1138-1147.
31. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al for the Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2000;30:662-678.
32. Ribes J.A., Vanover-Sems C.L., Baker D.A. Zygomycetes in human diseases. Clin Microbiol Rev 2000;13:236-301.
33. Sepkowitz K.A. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis 2002;34:1098-1107.
34. Shelhamer J.H., Gill V.J., Quinn T.C., et al. The laboratory evaluation of opportu nistic pulmonary infections. Ann Intern Med 1996;124:585-599.

35. Stevens D.A., Kan V.L., Judson M.A., et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Clin Infect Dis 2000;30:6696-6709.
36. Stevens D.A. Coccidioidomycosis. N Engl J Med 1995;332:1077-1082.
37. Thomas C.F., Limper A.H. *Pneumocystis* pneumonia. N Engl J Med 2004;350:2487-2498.
38. Vanden Bossche H., Dromer F., Improvisi I., et al. Antifungal drug resistance in pathogenic fungi. Med Mycol 1998;36(suppl 1):119-128.
39. Wright T.W., Johnston C.J., Harmsen A.G., et al. Chemokine gene expression during *Pneumocystis carinii*-driven pulmonary inflammation. Infect Immun 1999;67:3452-3460.
40. Yale S.H., Limper A.H. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without ac quired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. Mayo Clin Proc 1996;71:5-13.
41. Yamazaki T., Kume H., Murase S., et al. Epidemiology of visceral mycoses: analysis of data in annual of the pathological autopsy cases in Japan. J Clin Microbiol 1999; 37: 1732-1738.
42. Чучалин А., Синопальников А., Страчунский Л. Пневмония. Москва, 2006, 462 с.

Capitolul VIII

# PNEUMONIILE VIRALE

## Epidemiologie

Pneumoniile virale reprezintă o manifestare mai rară a infecției cu virusuri, mai caracteristică pentru aceste microrganisme fiind afectarea căilor respiratorii superioare. Cu toate acestea, există opinii că infecția virală se face responsabilă de 15-50% dintre toate pneumoniile comunitare, etiologia mixtă (virală plus bacteriană) fiind raportată în 8-25% dintre acestea. Virusurile constituie a doua cea mai frecventă cauză a pneumoniilor comunitare după *Streptococcus pneumoniae* [18,27,28,40]. Faptul majorării incidenței pneumoniilor virale pe parcursul ultimului deceniu se explică atât prin perfecționarea tehnicilor de diagnostic, cât și prin sporirea numărului persoanelor imunocompromise [4].

## Etiologie

În cazul persoanelor cu un statut imun normal majoritatea cazurilor (peste 50%) de pneumonii virale sunt produse de virusurile gripale A și B. Incidența altor agenți variază mult în diverse rapoarte: virusul sincițial respirator (VRS) 1-4%, adenovirusuri 1-4%, VPG 2-3 %, hMPV 0-4%, coranovirusuri 1-14% [18,27,28,40].

La persoanele imunocompromise crește riscul pentru pneumonii cu citomegalovirus (CMV), virus varicela zoster (VZV), virusul herpesului simplu (HSV), virusul rujeolei și adenovirusuri, deși o cauză majoră rămân VRS, virusurile gripei și paragripei [1,33].

## Tablou clinic

Simptomele generale sunt nespecifice: febră, frison, tuse seacă, rinită, mialgii, cefalee, astenie.

Semnele fizice nu se deosebesc de cele din pneumoniile bacteriene: freamăt vocal accentuat, crepitații, *wheezing*, dar mult mai rar suflu tubar. Unele aspecte ale tabloului clinic al pneumoniilor virale pot varia în funcție de virusul cauzal [4].

## Examen imagistic

Tabloul radiologic al pneumoniilor virale este unul variat și puțin specific. Modificările radiologice corelează cu cele morfologice.

Din perspectiva virulenței și evoluției în timp se pot deosebi două tipuri ale tabloului radiologic în pneumoniile virale: primul, cu o evoluție insidioasă/trenantă, al doilea - cu evoluție rapid progresivă.

Primul tip, considerat unul mai caracteristic infecției virale, reunește micronodulație, opacifiere peribronșică de tip "sticlă mată", condensare a țesutului pulmonar și zone de hiperaerație (din bronșiolita concomitentă) [21].

Varianta rapid progresivă se prezintă radiologic prin confluerea rapidă a opacităților inițiale și constituirea unor opacități întinse, omogene sau macronodulare confluente, uni- sau bilaterale, "sticlă mată", noduli centrolobulari [22].

Autorii mai multor rapoarte concluzionează, că examenul radiografic nu poate diferenția pneumonia nonbacteriană de cea bacteriană. Tabloul radiologic mai este influențat și de statutul imun al pacientului, precum și de modificările pulmonare preexistente.

Aspectele CT în pneumoniile virale sunt nespecifice, fiind date de opacifiere de tip "sticlă mată" cu distribuție lobulară, condensări pulmonare segmentare și/sau opacități difuze în "sticlă mată" cu îngroșarea septurilor interlobulare.

## Diagnostic

Confirmarea de laborator a infecției virale este obligatorie pentru stabilirea diagnosticului etiologic al pneumoniei. Din păcate însă este puțin accesibilă în practica de rutină. În plus, depistarea agentului viral la nivelul căilor respiratorii superioare nu neapărat semnifică implicarea lui în patogeneza bolii respiratorii.

Metodele de diagnostic virusologic (cultură, teste rapide de depistare a antigenului viral, reacția de polimerizare în lanț [PCR], teste serologice) au o sensebilitate diferită față de diverși vuruși.

## Tratament

Tratamentul pneumoniilor virale depinde de severitatea bolii, vârsta, statutul imun al pacientului şi virusul cauzal. Măsurile generale de tratament, în special managementul hipoxemiei, sunt de o importanţă majoră, unii pacienţi necesitând ventilaţie asistată şi oxigenare extracorporeală. Dat fiind faptul că infecţia mixtă virală/bacteriană sau suprainfecţia bacteriană sunt frecvente, de regulă, este necesară administrarea de antibiotice.

De obicei, tratamentul antiviral este indicat în cazurile severe sau la persoanele imunocompromise.

## INFECŢIA CU VIRUSUL RESPIRATOR SINCIŢIAL

VRS face parte din familia *Paramixoviridae*, fiind o cauză frecventă a bronşiolitei şi pneumoniei la copii. Rolul în patologia adultului este cu mult mai semnificativ decât se considera anterior. Se apreciază că VRS se face responsabil de până la 4% din decesele din pneumonie în SUA. De obicei, primul contact cu virusul are loc până la vârsta de 5 ani, dar imunitatea obţinută este incompletă, astfel că pot avea loc reinfecţii pe parcursul vieţii. La adulţi infecţia frecvent se asociază pe comorbidităţi cardiace sau pulmonare şi cu malignităţi. Riscul de forme severe ale infecţiei şi de pneumonie creşte la persoanele vârstnice. De obicei, infecţia are un caracter sezonier cu predilecţie pentru lunile de iarnă/primăvară.

*Aspecte morfologice*

Se observă infiltratul interstiţial mononuclear, îngroşarea pereţilor alveolari, exsudatul fibrinos şi hemoragiile.

*Tablou clinic*

În tabloul clinic afectarea pulmonară este precedată de manifestări din partea tractului respirator superior (rinită, faringită, traheită). Implicarea căilor respiratorii inferioare poate avea loc la a 2-4-a zi ale bolii, manifestându-se prin dispnee, tuse, *wheezing*, ronhusuri, semne de hipoxemie. Durata bolii poate varia de la 7 la 21 zile. Comparativ cu gripa, în tabloul clinic mai evident se impune tusea cu expectoraţie, rinoreea, *wheezing*-ul, manifestările gastrointestinale şi febra fiind mai sugestive pentru infecţia gripală [14,58]. La persoanele imunocompromise tabloul clinic poate varia de la manifestări uşoare, până la insuficienţă respiratorie severă. Sunt posibile manifestări atipice ale infecţiei cu implicarea SNC: meningită, encefalită, hemiplegii, ataxii. Suprainfecţia bacteriană este o complicaţie frecventă.

*Examen imagistic*

Modificări radiologice mai caracteristice nu sunt clar definite. Pot fi întâlnite atelectazii, opacităţi nodulare, infiltraţia peribronşică, zone de hiperaeraţie. La adulţi aspectul radiografic frecvent este modificat de suprainfecţia bacteriană.

*Diagnostic*

Cultivarea VRS pe culturi celulare este dificilă pe motivul labilității virale și concentrației scăzute în probele prelevate din căile respiratorii superioare. Pentru depășirea acestor inconveniente poate fi utilizată tehnica *shell vial culture*. Testele rapide de diagnosticare a antigenului viral în secrețiile căilor respiratorii au o sensibilitate înaltă la copii și una joasă la adulți. Sensibilitatea crește considerabil în cazul examinării secrețiilor obținute prin lavaj bronhoalveolar (90%) comparativ cu frotiul nazofaringian (15%). Se mai pot utiliza tehnici moleculare de diagnosticare a infecției.

*Tratament*

Majoritatea pacienților beneficiază de tratament simptomatic. Unica opțiune de tratament antiviral în cazul VRS este ribavirina, deși datele privind eficiența rămân controversate. Administrarea acesteea este rezervată doar cazurilor severe și persoanelor cu transplant de celule stem hematopoietice.

O opțiune promițătoare în tratamentul acestei infecții o reprezintă terapia biologică cu anticorpi monoclonali anti-glicoproteina F a virusului (palivizumab).

## PARAGRIPA

De asemenea face parte din familia *Paramixoviridae*, deosebindu-se patru subtipuri antigenice. Subtipul 3 cauzează viroze pe parcursul întregului an, în timp ce subtipurile 1 și 2 - cu precădere în lunile de toamnă. Infectarea primară are loc în copilărie, lăsând după sine o imunitate de scurtă durată, urmând reinfectări pe parcursul întregii vieți.

Tabloul clinic poate varia de la viroze ușoare până la crup sever, bronșiolită, pneumonii, atât la persoanele cu un statut imun normal, cât și la cele imunocompromise. Pneumoniile cu virusul paragripei sunt mai frecvente la copii, întâlnindu-se ocazional și la adulți.

*Tablou clinic*

Simptomele clinice întâlnite în alte infecții virale (febră, rinoree, tuse, dureri în gât) sunt prezente și în paragripă. Tabloul clinic clasic întâlnit la copii (tuse lătrătoare, stridor, voce răgușită) este mai rar la adulți. Unii autori consideră tusea drept un semn foarte sugestiv al infecției paragripale la persoanele imunocompromise [36].

*Examen imagistic*

Radiologic se poate observa infiltrație peribronșică și peribronșiolară, în special în lobii inferiori. Pneumonia cu celule gigante produsă de VPG-3 se poate complica cu proteinoză, prezentându-se cu opacități nodulare bazal bilateral.

*Diagnostic*

Virusul paragripei poate fi izolat prin culturi pe celule renale, în special din secrețiile nazale. Izolarea virusului confirmă etiologia infecției. Pentru depistarea rapidă a antigenului viral se pot aplica și tehnicile moleculare de diagnostic.

*Tratament*

Pacienții beneficiază preponderent de tratament simptomatic. Lipsesc date certe referitor la eficiența ribavirinei în afectarea cu virusurile paragripei. Administrarea acesteea este pe deplin argumentată doar la persoanele imunocompromise.

## INFECȚIA CU METAPNEUMOVIRUS UMAN

Un virus cu răspândire ubicuitară din familia *Paramixoviridae* descris în anul 2001. Ca și în cazul altor virusuri, o primă infecție este suportată până la vârsta de cinci ani. Obținerea unei imunități de scurtă durată condiționează reinfecțiile, inclusiv și în perioada adultă. În cazul vârstnicilor, bolnavilor cu afecțiuni cardiovasculare și celor imunocompromiși pot avea loc infecții severe cu insuficiența respiratorie acută precum și cazuri letale. Incidența infecției crește în lunile de iarnă-primăvară.

*Tablou clinic*

Manifestările clinice sunt asemănătoare cu cel din infecția cu VRS. Aproape toți pacienții prezintă congestie nazală și tuse. Dispneea, *wheezing*-ul, tusea cu expectorație se atestă în aproximativ jumătate dintre cazuri, fiind mai frecvente la vârstnici [6,16].

*Examen imagistic*

Radiologic se vizualizează condensarea parenchimului pulmonar. Poate fi prezentă doar infiltrația peribronșică. Frecvent este prezentă hiperaerația câmpurilor pulmonare.

*Diagnostic*

Confirmarea infecției se poate face prin PCR.

*Tratament*

Actualmente este acceptată o tactică analogică cu cea din infecția cu VRS.

## RUJEOLA

Virusul rujeolei face parte din familia *Paramixoviridae*, fiind un virus respirator ce provoacă febră și erupții cutanate caracteristice la copii (foarte rar afectează adulții). Virusul este unul foarte contagios, se răspândește pe cale aeriană prin picături, cu o perioadă de incubare de 10-14 zile. Pneumonia reprezintă cea mai gravă complicație a rujeolei, constituind o cauză frecventă de deces la copii.

*Aspecte morfologice*

După aspectul morfologic pneumonia din rujeolă se prezintă drept o pneumonie cu celule giganate - exsudat intraalveolar cu celule gigante polinucleare, care sunt prezente și în epiteliul bronșic.

*Tablou clinic*

Boala debutează cu o perioadă prodromală de 2-8 zile, marcată de febră (39-40°C), astenie, coriză, tuse, conjunctivită, pete Koplic. Erupțiile cutanate de tip

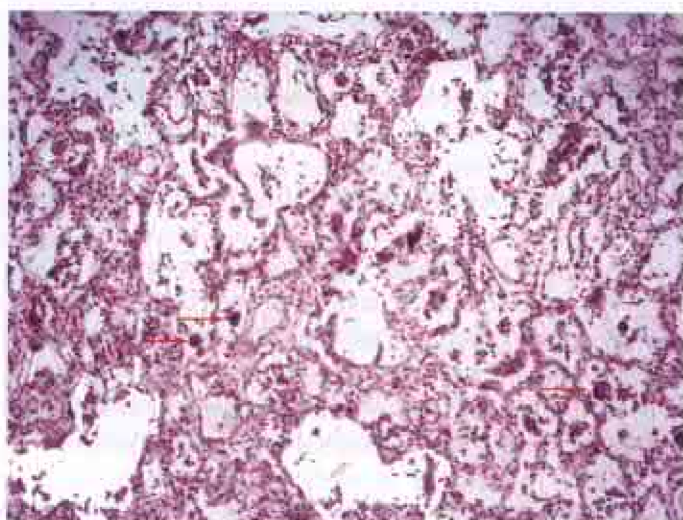


*Figura 8.1*
Pneumonie rujeolică, în alveole exsudat sero-macrofagal cu multiple celule gigante polinucleate. Colorație hematoxilină-eozină, ×50.
(Colecția doctor conferențiar Mihailov V.)

eritemo-macular cu apariție cranio-caudală apar la a 5-7-a zi a bolii și se mențin 3-7 zile. Bronșiolita și pneumonia se atestă la până 5% dintre bolnavii cu rujeolă. Adeseori în tabloul clinic poate fi observat sindromul bronhoobstructiv. În o treime cazuri se asociază suprainfecția bacteriană. Poate fi evidențiată corelația dintre gravitatea pneumoniei și severitatea erupțiilor cutanate.

A fost descrisă și o formă atipică a rujeolei, la persoanele imunizate cu vaccin inactivat (perioada 1963-1968) sau cele vaccinate cu vaccin viu până la vârsta de 12 luni, cu o evoluție clinică severă, erupții papulohemoragice, hepatită, rată mai crescută a pneumoniilor adeseori cu implicare pleurală.

*Examen imagistic*

Pneumonia primară determină o îmbinare de opacități reticulare și nodulare. La copii se poate observa adenopatia hilară [23].

În forma atipică a rujeolei se descriu opacități sferice și segmentare ce se resorb rapid, mărirea ganglionilor hilari și epanșamentele pleurale [41].

Tomografia computerizată pune în evidență noduli centrolobulari, opacități tip "sticlă mată", sectoare de condensare pulmonară, îngroșarea septurilor interlobulare.

*Examen de laborator*

Este caracteristică leucopenia. Micșorarea leucocitelor sub $2 \times 10^9$ /*l* se asociază cu un pronostic nefavorabil.

*Diagnostic*

Poate fi aplicată cultura virală. Creşterea titrului anticorpilor serici de patru ori confirmă diagnosticul.

*Tratament*

Tratamentul este suportiv. Cazurile grave pot beneficia de administrarea ribavirinei, care a dat rezultate bune în cazul pneumoniilor din rujeolă la copii şi la persoanele imunocompromise. Infecţia bacteriană secundară se va trata corespunzător.

## INFECŢIA CU ADENOVIRUSURI

Adenovirusurile sunt virusuri cu ADN dublucatenar ce determină afectarea aparatului respirator, gastrointestinal şi conjunctivită, în special la persoanele tinere. Sunt descrise circa 50 serotipuri virale. Tipurile 3 şi 7 se asociază cu formele severe de boală. Infecţia adenovirală este una înalt contagioasă, fiind diagnosticată anul împrejur. Incidenţa maximă a pneumoniilor cauzate de adenovirusuri este în lunile de vară, fiind frecvente în rândurile militarilor şi la pacienţii imunocompromişi, dar rare la persoanele cu un statut imun normal. Mortalitatea din pneumoniile adenovirale poate atinge 30% în populaţia generală şi depăşeşte 50% la persoanele imunocompromise.

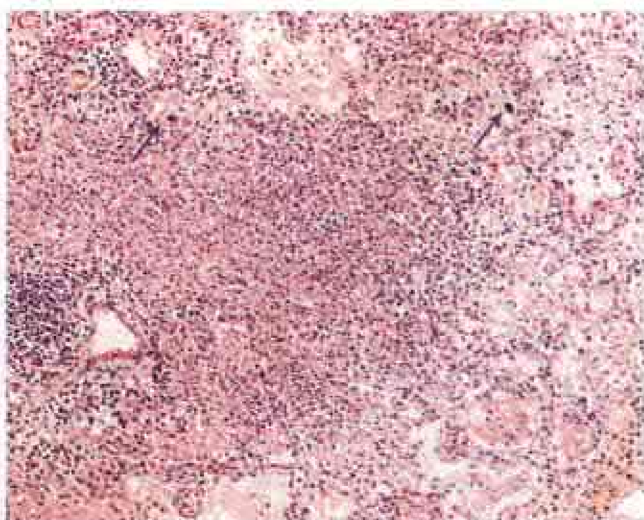


*Figura 8.2*
Pneumonie adenovirotică.
Unele alveole conţin exsudat necrotizat, cu aspect granular, altele – un exsudat proteic eozinofil; în partea de sus a imaginii alveolocite hipertrofiate, cu hipercromatoza nucleelor.
Coloraţie hematoxilină-eozină, ×50.
(Colecţia doctor conferenţiar Petrovici V.)

*Tablou clinic*

Majoritatea persoanelor face o formă autolimitată a infecției cu afectarea căilor respiratorii superioare. Manifestările extrapulmonare, conjunctivita și sindromul gastrointestinal sunt frecvente. Pacienții cu pneumonie se prezintă cu tuse și febră cu o durată de până la 7 zile urmate de dispnee pronunțată. Fizic se determină semne de condensare a țesutului pulmonar și obstrucție bronșică.

La persoanele imunocompromise sunt posibile forme severe ale infecției cu afectare poliorganică (pneumonie, SDRA, hepatită, gastroenterită, colită, encefalită, cistită hemoragică, CID).

*Examenul imagistic*

Tabloul radiologic poate varia: opacități nodulare bazale bilaterale, consolidare lobară, infiltrație interstițială difuză bilaterală. Sunt frecvente atelectaziile, în unele studii raportându-se și implicarea pleurală. În cazurile necomplicate, modificările radiologice se rezolvă în două săptămâni.

Datele CT existente se referă mai mult la modificările postpneumonice - hiperinflație neomogenă a țesutului pulmonar, bronșiectazii de diferit calibru [45].

*Diagnostic*

Confirmarea infecției se face prin cultură virală și tehnici PCR. Pentru unele serotipuri sunt accesibile tehnici imunofluorescente de diagnostic rapid al antigenului viral.

*Tratament*

Eficiența tratamentului antiviral al pneumoniilor cauzate de adenovirusuri rămâne contraversată, opțiunile posibile fiind ribavirina și cidofovirul. Suportul ventilator, în cazurile severe, este un deziderat major al tacticii de tratament.

## CITOMEGALOVIRUSUL

Reprezentant al familiei *Herpesviridae*, citomegalovirusul are o răspândire ubicuitară, anticorpii anti-CMV, depistându-se la circa 90% din populația generală. Transmiterea virusului are loc prin salivă, pe cale sexuală, transplacentar. La majoritatea persoanelor infecția cu CMV este una asimptomatică, determinând o infecție latentă. Manifestările severe ale infecției se asociază cu un statut imun compromis.

*Tablou clinic*

Infecția cu CMV la noii-născuți se manifestă prin microcefalie, hepatosplenomegalie, icter, retinită, precum și insuficiență respiratorie. La copii portajul CMV se asociază cu bronșite și pneumonii cu o evoluție îndelungată.

La persoanele cu un statut imun normal infecția primară cu CMV determină un sindrom mononucleozic manifestat prin febră, mialgii, atralgii, hepatosplenomegalie, limfocite atipice, transaminaze crescute (faringita și limfadenopatia sunt rare - spre deosebire de infecția cu virus Ebstein-Barr) cu o durată medie de 7-8 săptămâni.

La persoanele imunocompromise (în special, cele cu SIDA și recipienții de transplante) activarea infecției latente cu CMV poate provoca o gamă largă de manifestări clinice: gastrointestinale și hepatobiliare, neurologice, pulmonare, retinită.

CMV cauzează pneumonii în special la persoanele imunocompromise. Riscul dezvoltării pneumoniei este maxim pe parcursul primelor 1-3 luni de la efectuarea transplantului, sau la un nivel de $CD_4$+ < 100 /µl în cazul persoanelor cu SIDA. Pneumonia este sugerată de apariția febrei persistente, tusei, dispneei. Examenul fizic va evidenția tahipnee, raluri, semne de hipoxemie.

*Examen imagistic*

Modificări radiologice de tip interstițial, bazale, difuze date de linii Kerley A și B, opacități difuze tip "sticlă mată". De asemenea au fost descrise și infiltrate lobare. Infiltrația nodulară poate sugera coinfecția cu *Aspergillus*.

Aspectele imagistice detectate prin CT la persoanele cu un statut imun normal sunt nodulația, opacități tip "sticlă mată", sectoare de condensare a țesutului pulmonar. La persoanele imunocompromise sunt descrise modificări de tip masă pulmonară (atelectazii masive) [20,42,43].

*Examen de laborator*

Testele de laborator pot evidenția leucopenie, trombocitopenie, limfocite atipice, transaminaze crescute.

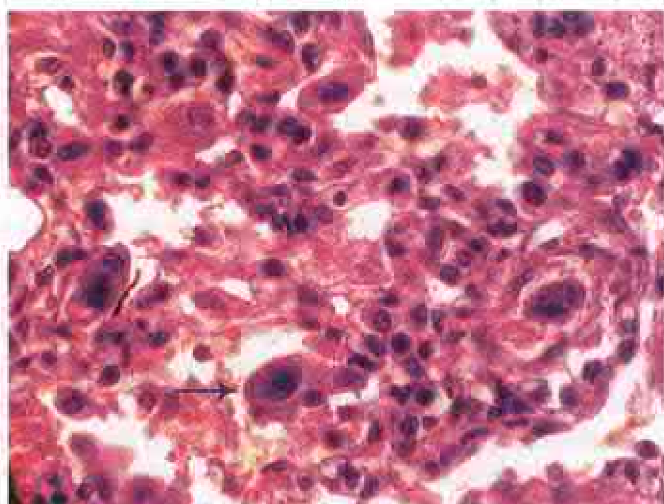


*Figura 8.3*
Pneumonie citomegalovirotică, metamorfoza gigantocelulară a alveolocitelor, nucleul celulelor în formă de „ochi de bufniță". Colorație hematoxilină-eozină, ×70.
(Colecția doctor conferențiar Mihailov V.)

*Diagnostic*

Confirmarea infecţiei cu CMV necesită depistarea viremiei prin PCR sau a invaziei tisulare prin biopsie (celule cu aspect de "ochi de bufniţă"). Dozarea anticorpilor este utilă doar pentu aprecierea riscului de reactivare a infecţiei în perioada posttransplant. De asemenea poate fi examinat materialul obţinut prin lavaj bronhoalveolar (PCR, tehnici imunofluorescente de depistare a CMV).

*Tratament*

Pneumoniile cu CMV necesită tratament cu ganciclovir. Monoterapia poate fi ineficientă, în aceste cazuri iniţiindu-se combinaţia ganciclovir plus imunoglobulină anti-CMV. Cidofovirul şi foscarnetul de asemenea au demonstrat eficacitate în infecţiile retiniene cu CMV, eficienţa în cazul pneumoniilor nu se cunoaşte.

## INFECŢIA CU VIRUSUL *HERPES SIMPLEX*

Virusurile herpes simplu tip1 şi tip 2 determină infecţii cronice latente cu episoade de activare a activităţii virale, provocând clinic un spectru larg de manifestări de la stomatită şi leziuni urogenitale, până la paralezii de nervi cranieni, encefalite şi afectare a organelor interne. Spectrul şi gradul de severitate a infecţiei depinde de vârsta şi statutul imun al pacientului.

Pneumonile herpetice sunt rare şi, de obicei, apar pe un fondal imunologic extrem de compromis, fapt care posibil condiţionează letalitatea înaltă (80%). Pulmonul este afectat fie drept consecinţă a verimiei dintr-o leziune herpetică labială sau genitală, fie a răspândirii prin continuitate de la nivelul arborelui traheobronşic.

*Aspecte morfologice*

Examenul în pneumoiile cu HSV pune în evidenţă necroza parenchimului, hemoragii, infiltrat mononuclear. De asemenea se găsesc celule mononucleate gigante cu incluziuni intracelulare.

*Tablou clinic*

Tabloul clinic destul de manifest este dat de dispnee, tahipnee, tuse, *wheezing*, junghi toracic. Hemoptizia şi SDRA sunt complicaţii frecvente.

*Examen imagistic*

La examenul radiologic se pot observa opacităţi nodulare cu distribuţie subsegmentară, segmentară şi lobară, adesea bilaterale. În până la 50% cazuri se evidenţiază modificări de tip "sticlă mată", iar în o treime cazuri - modificări reticulare. Epanşamentul pleural apare în 30-50% dintre cazuri [13,55].

Prin tomografie computerizată se pot găsi opacităţi segmentare şi subsegmentare de tip "sticlă mată". Evidenţierea modificărilor CT caracteristice infecţiei herpetice este dificilă pe motivul prezenţei suprainfecţiei bacteriene [3].

*Examen de laborator*

Hemoleucograma evidenţiază leucopenie şi neutropenie uşoară, eventual o

limfocitoză neînsemnată. Examenul bacteriologic demonstrează coinfecţia bacteriană sau fungică (*Candida, Aspergillus* spp.) frecventă.

*Diagnostic*

Sunt disponibile următoarele tehnici de confirmare a infecţiei herpetice: diagnosticul antigenilor virali prin imunofluorescenţă, cultura virală (efect citopatic), tehnici moleculare de diagnostic.

*Tratament*

Pneumoniile provocate de VHS beneficiază de tratament sistemic cu aciclovir. Ganciclovirul şi famciclovirul au aceeaşi eficienţă ca şi aciclovirul. O opţiune terapeutică posibilă în cazul rezistenţei la aceste preparate este acidul fosfonoformic (foscarnet).

## VARICELA

Virusul varicela zoster (VZV) este un reprezentat binecunoscut al familiei *Herpesviridae*, infecţia primară cu care provoacă varicela. Este un virus cu o contagiozitate înaltă, infecţia transmiţându-se pe cale aeriană sau prin contact direct cu leziunile cutanate. Timpul de incubaţie constituie 10-21 zile. Afectarea aparatului respirator în cadrul varicelei este rară (1:400). În grupa de risc sporit pentru dezvoltarea pneumoniei cu VZV intră adulţii, gravidele, lăuzele şi persoanele imunocompromise. Dintre adulţii cu varicelă până la 15% fac pneumonii, 10% dintre care necesită ventilaţie mecanică. Mortalitatea printre gravidele cu pneumonii provocate de VZV atinge 45%.

*Aspecte morfologice*

Examenul microscopic în pneumoniile din varicelă relevă necroză focală, infiltrat mononuclear şi incluziuni intracelulare.

*Tablou clinic*

Pneumonia complică evoluţia varicelei în ziua a 3-5-a a bolii. Semnele clinice sugestive sunt tusea, dispneea, tahipneea, febra, deşi pot fi şi forme oligo- şi asimptomatice [59]. *Rash*-ul papulovezicular, polimorf, centrifug tranşează geneza procesului pulmonar. Severitatea pneumoniei corelează cu cea a erupţiilor tegumentare. La persoanele imunocompromise erupţiile cutanate pot fi atipice sau chiar pot lipsi.

*Examenul imagistic*

Pneumonia din varicelă radiografic se prezintă sub aspect de micronoduli/noduli localizaţi preponderent bazal, cu confluere, mai pronunţată în zona hilară. Reticulaţia, epanşamentele pleurale şi adenopatia hilară sunt rare. Resorbţia se atestă la o săptămână de la dispariţia erupţiilor cutanate, dar nu este exclusă menţinerea modificărilor pe parcursul a câteva săptămâni. Într-un număr mic de cazuri (0,8-2%) după rezolvarea procesului acut se observă prezenţa calcificărilor micronodulare
(2-3 *mm* în diametru, bine delimitaţi, cu distribuţie aleatorie).

Prin CT se determină micronodulaţie pe fondal de "sticlă mată", nodulii având tendinţă spre confluere.

*Examen de laborator*

Modificările hemoleucogramei nu sunt specifice: leucopenie, neutropenie, limfocitoză relativă, în cazuri unice poate fi monocitoză.

*Diagnostic*

Diagnosticul de obicei se stabilește în baza tabloului clinic caracteristic și a datelor epidemiologice. Confirmarea infecției se poate face prin depistarea antigenului VZV prin imunofluorescență directă în materialul colectat din erupțiile cutanate și prin lavaj bronhoalveolar. Aprecierea ADN-ului viral prin tehnici PCR are o sensibilitate maximă. Metoda serologică confirmă retrospectiv infecția cu VZV.

*Tratament*

Pneumoniile grave din varicelă necesită tratament parenteral cu aciclovir cu o durată de 7-10 zile. În caz de intoleranță sau rezistență la aciclovir poate fi administrat foscarnetul sau cidofovirul. Cazurile mai puțin severe pot beneficia de administrare enterală a antiviralelor (aciclovir, valciclovir, famciclovir). Tratamentul trebuie inițiat cât mai precoce, preferențial în primele 72 ore. Pacienții necesită izolare până la apariția crustelor pe erupțiile cutanate.

## SINDROMUL RESPIRATOR ACUT SEVER

Sindromul respirator acut sever (*severe acute respiratory syndrome* - SARS) este o boală pulmonară infecțioasă acută cu o evoluție progresivă și letalitate înaltă, determinată de un coronavirus (SARS-CoV).

Documentată pentru prima dată în noiembrie 2002, în China, în scurt timp a determinat o epidemie la nivel internațional, care s-a încheiat în iulie 2003 (după aceea s-au mai înregistrat cazuri sporadice). Letalitatea înaltă, circa 10% (iar în cazul persoanelor cu vârsta peste 60 ani - până la 45%), a cauzat alertarea sporită față de această infecție. Transmiterea infecției se realizează de la om la om pe cale aeriană prin picături, fiind necesar un contact strâns cu persoana infectată.

*Aspecte morfologice*

În pneumoniile provocate de SARS-CoV se poate observa organizarea fibrocelulară intraalveolară cu aspect asemănător BOOP-ului, cu prezența a multiple histiocite și pneumocite polinucleate.

*Tablou clinic*

Tabloul clinic în SARS este nespecific, ceea ce face dificilă diferențierea de alte viroze respiratorii, în special de gripă. Pacientul se prezintă cu febră, frison, mialgii, astenie. Rinoreea și durerea în gât sunt manifestări rare. Până la o treime dintre bolnavi dezvoltă un sindrom gastrointestinal pe parcursul bolii. Acuzele respiratorii sunt date de tuse și dispnee, care pot lipsi la debut. Afectarea pulmonară se agravează la ziua a 4-7-a bolii determinând insuficiență respiratorie și hipoxemie severă. Copiii ca regulă prezintă o evoluție ușoară a bolii.

*Tabelul 8.1*

**DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL PNEUMONIILOR VIRALE**

| Virus | Cultura virală | Examen citologic | Teste rapide de determinare a Ag | Amplificarea genică |
|---|---|---|---|---|
| ***Virusul gripei*** | HA, SV | | IF, ELISA | RT-PCR |
| ***Adenovirusuri*** | CE, SV | Incluziuni intranucleare | IF, ELISA | RT-PCR |
| ***Paramixovirusuri*** | | | | |
| ***Virusul respirator sincițial*** | CE, SV | Incluziuni citoplasmatice eozinofile | IF, ELISA | RT-PCR |
| ***Virusul paragripei*** | HA, SV | Incluziuni intranucleare eozinofile | IF, ELISA | RT-PCR |
| ***Virusul rujeolei*** | HA | | | |
| ***Virusuri herpetice*** | | | | |
| ***Virusul Herpes simplex*** | CE, SV | Incluziuni citoplasmatice | IF, ELISA | PCR |
| ***Virusul Varicella-zoster*** | CE | Incluziuni citoplasmatice | IF | RT-PCR |
| ***Citomegalovirus*** | CE, SV | Celule în "ochi de bufniță" | IF, ELISA | RT-PCR |
| ***Hantavirusuri*** | | | Ac anti- HV | HVRNA prin RT-PCR |

HA - hemaglutinare
IF - imunofluorescență
CE - efect citopatic
HV - Hantavirus
SV - *shell viral culture*
ELISA - *enzyme-linked immunosorbent assay*
RT-PCR - *reverse transcriptase polymerase chain reaction*

*Examen imagistic*

Modificările radiologice cele mai frecvente sunt date de opacităţi ("sticlă mată", lobare, focale, multifocale) cu distribuţie periferică în ariile pulmonare inferioare. Epanşamentele pleurale masive, pneumatocelele, abcedarea şi adenopatia nu sunt caracteristice pentru SARS [2,5].

*Pattern*-urile CT sunt reprezentate de opacităţi în "sticlă mată", îngroşarea septurilor interlobulare, atelectazii masive, modificarea arhitectonicii parenchimului pulmonar, îngroşări pleurale. Modificările CT se pot documenta la persoane cu radiografia toracică normală. Sunt raportate modificări sechelare de tip fibrotic şi fibrochistic.

*Examen de laborator*

Limfopenia şi trombocitopenia sunt modificări hematologice caracteristice. Este frecventă elevarea transaminazelor, creatinkinazei şi LDH.

*Diagnostic*

PCR poate depista virusul din aspiratul nazofaringian în primele 5 zile de boală cu o sensibilitate de 80%. Suficient de sensibilă este aprecierea ADN viral în masele fecale în săptămâna a doua a bolii. Aprecierea imunoenzimatică a antigenului viral este eficientă doar în primele 7 zile ale bolii. Este disponibilă cultura virală. Determinarea seroconversiei după ziua a 10-a a bolii este un test extrem de util în diagnosticul SARS-ului.

*Tratament*

Antivirale, eficienţa cărora ar fi demonstrată în infecţiile cu coronavirusuri, nu sunt disponibile. Sunt date minime care argumentează utilizarea interferonului tip I (α şi β) în infecţia cu SARS-CoV, la fel şi a inhibitorilor de proteaze (lopinavir/ritonavir). Se va asigura suportul respirator adecvat.

## INFECŢIA CU HANTAVIRUSURI

Hantavirusurile sunt ARN virusuri ce aparţin familiei *Bunyviridae*. În Europa şi Asia hantavirusurile sunt agenţii cauzali ai febrei hemoragice cu sindrom renal. În anul 1993 a fost descrisă o afecţiune respiratorie acută denumită *sindrom pulmonar provocat de Hantavirus* (SPH), tipurile virale cauzale ale acestuia fiind endemice pentru sud-estul SUA. Sursa de infecţie o constituie rozătoarele, calea de transmitere fiind aeriană prin picături. De obicei, sunt afectaţi adulţii tineri anterior sănătoşi. Infecţia nu se transmite de la om la om. Incidenţa maximă se remarcă în lunile de primăvară-vară. Letalitatea în cardul SPH atinge 60%.

*Apecte morfologice*

În pneumonia cu *Hantavirus* s-au găsit infiltrate interstiţiale cu limfocite T, necroză epitelială, tromboză vasculară. Se remarcă prezenţa unui detrit celular semnificativ, distrucţia pneumocitelor de tip I şi hipertrofia pneumocitelor de tip II, infiltrate neutrofile şi alveolită fibrozantă.

*Tablou clinic*

SPH reprezintă o infecție generalizată cu afectare prioritară a aparatului respirator cu evoluție rapid progresivă, frecvent fatală, cu o durată de 7-10 zile. Tabloul clinic se caracterizează prin astenie, mialgii, manifestări gastrointestinale, pe fondalul cărora apare dispneea până la insuficiența respiratorie datorată sindromului de condensare pulmonară și SDRA. Apariția aritmiilor și insuficienței cardiace constituie un semn de pronostic nefavorabil.

La fel sunt descrise afectări pulmonare provocate de hantavirusuri cu o evoluție ușoară date de edem interstițial minimal, condensare pulmonară minoră.

*Examen imagistic*

Arată reticulație, condiționată de edemul interstițial, ce poate progresa spre opacități nodulare cu distribuție centrală și bazală bilaterală. Pleurezia este frecventă. Evoluția clinică și radiologică a procesului poate fi una insidioasă sau fulminantă.

*Examen de laborator*

În hemoleucogramă se evidențiază neutrofilie și trombocitopenie, hemoconcentrație. Sunt posibile valori crescute ale creatininei și ale transaminazelor, acidoza lactică.

*Diagnostic*

Diagnosticul poate fi confirmat serologic sau prin PCR, precum și prin depistarea antigenului viral prin metode imunochimice.

*Tratament*

Bolnavii necesită măsuri de terapie intensivă și suport ventilator. Tratamentul antiviral include ribavirina, deși rămâne incertă eficiența acesteia.

## PNEUMONIILE GRIPALE

Gripa este o infecție respiratorie virală acută, care poate cauza manifestări sistemice importante sau chiar decesul.

Virusul gripal este un virus ARN din familia *Ortomyxoviridae*, ce se transmite pe cale respiratorie sau prin contact. Incidența maximă a infecției este în lunile de toamnă și iarnă, dar cazuri sporadice se pot înregistra pe parcursul întregului an.

În baza particularităților antigenice ale nucleoproteinelor interioare se disting trei tipuri ale virusului gripal A, B și C. Virusul gripal A poate fi subtipat în baza glicoproteinelor de suprafață, hemaglutinina (H) și neuraminidaza (N). Tipurile virale A și B pot cauza infecții la om, determinând manifestări clinice asemănătoare. Tipul A este un virus zoonotic responsabil de infecțiile la pasări, porcine, canine, cabaline. Virusul gripal A se consideră a fi mai patogen față de tipul B și este responsabil de cele mai multe complicații și decese din gripă.

În dependență de tipul mutației la nivelul antigenelor de suprafață virusurile gripale pot cauza atât epidemii, cât și pandemii în specia umană.

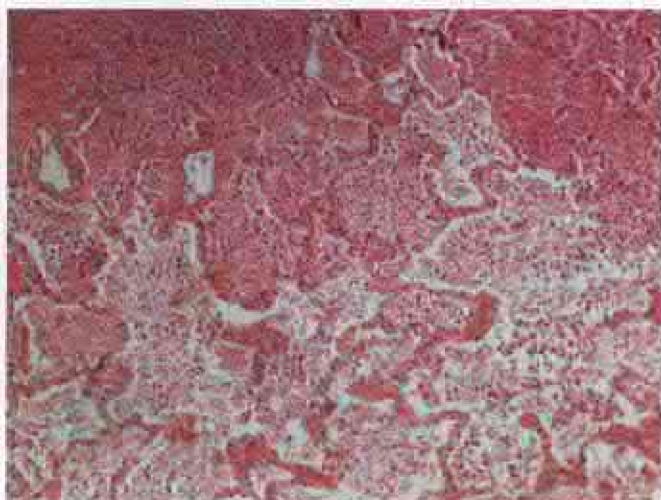


*Figura 8.4*
Pneumonie gripală.
Heperemie și stază pronunțată în capilarele septale, exsudat predominant hemoragic în alveole.
Colorație hematoxilină-eozină ×50

Mutațiile minore (mutații *drift*) duc la epidemii anuale de gripă. În cazul reasamblărilor majore ale hemaglutininei și neuraminidazei (mutații *shift*) apare un subtip nou de virus, care reușește să scape de sub răspunsul imun al majorității membrilor populației umane, cauzând pandemii. Astfel de mutații pot avea loc în cazul infectării unei celule simultan cu două subtipuri ale virusului A (uman, porcin, aviar, cabalin).

Pe parcursul ultimului secol omenirea s-a ciocnit cu patru pandemii gripale, iar odată cu apariția în 2009 pe continentul nordamerican a unui nou virus A ($H_1N_1$), reasortat dintre virusurile uman, porcin și aviar, a debutat o nouă pandemie. Posibilitatea declanșării unei pandemii a fost prognozată (în permanentă creștere a șanselor) odată cu depistarea în 1997 a infecției severe cu virusul gripal aviar înaltpatogenic ($H_5N_1$) la om, inexistentă anterior.

Gripa este o cauză bine cunoscută de creștere a morbidității și mortalității în lunile de iarnă. În cadrul epidemiilor anuale în SUA sunt raportate 10 000 - 40 000 de decese asociate gripei, 80% dintre acestea fiind pe contul persoanelor vârstnice și celor cu comorbidități importante. Deși rata mortalității în cadrul pandemiei cu virusul 2009 $H_1N_1$ este una apropiată celei din gripa sezonieră, în structura acesteea predomină persoanele tinere, circa 80% din decese și 70% din pneumoniile severe înregistrându-se la persoanele între 5-50 ani. Mortalitatea înaltă printre tineri a fost înregistrată și în gripa aviară ($H_5N_1$), în cazul căreea se poate vorbi și despre o rată extrem de înaltă a mortalității - până la 60% (!).

Manifestările clinice ale gripei necomplicate sunt nespecifice, asemănându-se mult cu alte infecții respiratorii, fiind practic identice atât în perioada pandemică, cât și în cadrul epidemiilor.

Perioada de incubație durează 24-48 ore, dar se poate extinde în cazul gripei aviare și celei cu virusul 2009 $H_1N_1$.

Boala debutează acut cu cefalee, febră înaltă, frison, mialgii, artralgii, congestie nazală, dureri faringiene, tuse seacă. Uneori apar dureri abdominale, greață, vomă sau diaree. Febra durează în mediu 3 zile (2-8 zile). La persoanele vârstnice simptomele de afectare a căilor respiratorii superioare pot fi exprimate slab.

În perioada epidemică diagnosticul de gripă se bazează pe criterii clinico-epidemiologice. Confirmarea de laborator, de obicei, se efectuează la apariția primelor cazuri suspecte în sezonul curent sau în cazurile atipice. Se pot utiliza testele rapide de depistare a antigenului viral în secrețiile nazofaringiene (bazate pe imunofluorescență sau cromatografie) cu o specificitate înaltă, dar sensibilitatea joasă.

Testele rapide de depistare a antigenului viral nu sunt recomandate pentru confirmarea infecției cu virus aviar sau cu virusul gripal de tip nou $H_1N_1$. În cazul acestor tipuri virale metoda de preferat este RT-PCR. Rezultatele negative în cazul aplicării tehnicilor moleculare de diagnostic pot fi condiționate de: prelevarea tardivă (după 7-8 zile de la debut) sau incorectă a materialului de examinare. În plus, rezultatul negativ la examenul frotiului nazofaringian nu exclude persistența infecției la nivel bronhoalveolar, care poate fi confirmată prin examenul aspiratului bronșic. Cultura virală rămâne un standard de aur al diagnosticului virusologic, dar tehnica este mai puțin practicată, fiind foarte laborioasă. Retrospectiv infecția virală se poate confirma prin metode serologice, demonstrându-se creșterea titrului de anticorpi la o distanță de 10 zile.

În majoritatea cazurilor gripa are o evoluție autolimitantă cu o durată de 3-7 zile. La unele persoane cum ar fi: gravidele, vârstnicii, persoane cu comorbidități, în special bronhopulmonare și cardiovasculare, imunocompromișii, copiii mai mici de 5 ani, persoanele sub 19 ani ce urmează tratament îndelungat cu aspirină, infecția gripală poate evolua destul de grav, determinând diverse complicații pulmonare, cât și extrapulmonare sau chiar decesul. În același timp, sunt descrise forme severe ale bolii la persoane anterior sănătoase, în special în cardul pandemiilor gripale și în gripa aviară. În cazul gripei cu virusul 2009 A $H_1N_1$ obezitatea pare a fi un factor de risc adițional pentru dezvoltarea complicațiilor severe.

Complicații mai frecvente ale gripei sunt sinuzita acută, otita medie, bronșita mucopurulentă, pneumonia, iar complicații mai rare - miozita (ocazional cu mioglobinemie și insuficiență renală), șocul toxic, tromboflebita, miocardita și pericardita. Miocardita și pericardita rareori au expresie clinică și se manifestă mai ales la pacienții cu patologii cardiace preexistente. Din partea sistemului nervos au fost descrise astfel de complicații ca encefalopatia, mielita transversă, sindromul Guillain-Barre și sindrom Reye.

Sindromul Reye este o complicație severă cu o letalitate înaltă (până la 30%), ce se manifestă prin steatoză hepatică asociată afectării SNC. Afectarea hepatică progresează rapid spre insuficiența hepatică acută. Deși apare mai frecvent în gripa B, sindromul Reye poate complica și alte infecții virale (gripa A, varicela). De obicei, afectează copiii în vârstă de 3-16 ani, asociindu-se cu administrarea de aspirină. Pe fondal de infecție virală a căilor respiratorii apar semne de afectare a SNC (somnolența, modificări de conștiență), hepatomegalia cu elevarea transaminazelor serice, hipoglicemia, creșterea timpului de protrombină. Tratamentul este suportiv și este orientat spre reducerea edemului cerebral. Tratament specific la moment nu există.

Complicațiile severe ale gripei (șocul toxic, insuficiența poliorganică, afectarea neurologică) au loc mai frecvent în cadrul pandemiilor gripale, la fel fiind descrise cu o incidență înaltă și în cadrul infecției cu virusul aviar $H_5N_1$.

Pneumonia constituie cea mai de temut complicație a gripei.

Clinic și etiologic sunt descrise trei tipuri de pneumonii asociate gripei: pneumonia virală primară, pneumonia bacteriană secundară, pneumonia mixtă (viral-bacteriană) [38,63]. În practică distingerea acestor tipuri de pneumonii este dificilă.

O adevărată provocare pentru clinician este problema deciderii implicării/neimplicării florei bacteriene la fiecare pacient în parte, în special în primele zile ale bolii. La moment nu există teste tranșante de confirmare a implicării infecției bacteriene.

Probabilitatea infecției bacteriene crește, dar nu se exclude nici virusul, în cazul valorilor mult crescute (peste trei valori normale) ale unor parametri de laborator ca: proteina-C-reactivă, leucocitele, VSH, procalcitonina. *Pattern*-urile radiologice la fel nu permit diferențierea genezei procesului pulmonar.

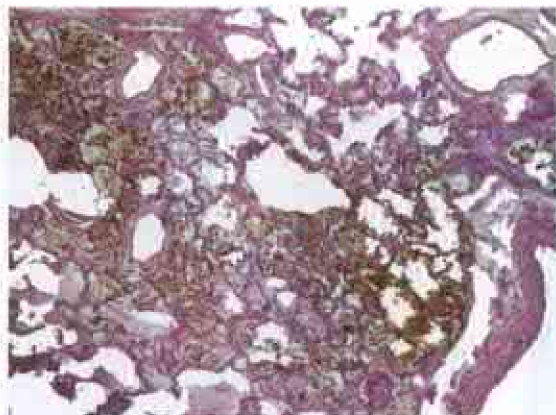
### 1. Pneumonia virală primară

Virusul gripal este cauza a peste 50% din pneumoniile virale primare la adult [50].

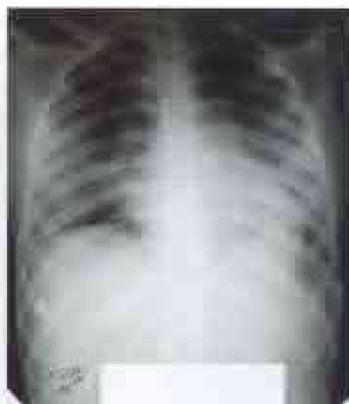
Pneumonia virală primară este rară în cadrul epidemiilor gripale, dar se face responsabilă de majoritatea deceselor și formelor severe de boală în timpul pandemiilor [47]. Pneumonia virală primară este cauza mortalității înalte în gripa aviară ($H_5N_1$).

Se atestă și forme ușoare ale pneumoniei virale, cu o evoluție autolimitantă. În același timp, există posibilitatea ca aceste pneumonii ușoare să evolueze rapid spre forme foarte severe, cu risc vital major, scenariu confirmat cu elocvență în cadrul pandemiei 2009.

Aspectele morfologice descrise în cazurile fatale de pneumonie virală primară sunt date de edemul pulmonar acut noncardiogen cu prezența membranelor hialine eozinofilice, edem al septurilor interalveolare, infiltrație cu limfocite, macrofage, plasmocite și un număr variabil de neutrofile. Sunt descrise și hemoragii intraalveolare, trombi intracapilari de fibrină. De regulă, nu sunt depistate semne de infecție bacteriană și semne de insuficiență cardiacă congestivă, dar se izolează virusul gripal.



A



B

*Figura 8.5*
Pneumonie gripală primară cu virusul 2009 A $H_1N_1$ la un bărbat de 42 ani, cu valvulopatie reumatismală.
A - Aspect histologic - pneumonie cu component hemoragic - se observă îngroșarea septurilor alveolare, în lumenul alveolar exsudat sero-hemoragic.
Colorație hematoxilină-eozină, ×50
B - Radiografia cutiei toracice la a 8-a zi de boală - opacifierea totală a ambelor câmpuri pulmonare, cordul mărit în dimensiuni.
(Colecția doctor Parnov M.)

Mecanismul leziunilor severe pulmonare nu este pe deplin înțeles, o explicație plauzibilă fiind declanșarea de către virusul gripal a unei "furtuni citokinice" pe un teren genetic și imunologic susceptibil.

Tabloul clinic este dat de apariția în ziua a 2-5-a de evoluție tipică a gripei a dispneei, tahipneei, semnelor de hipoxemie, pe fondalul febrei persistente.

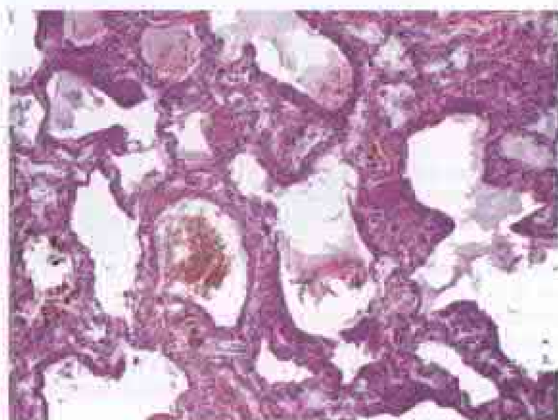
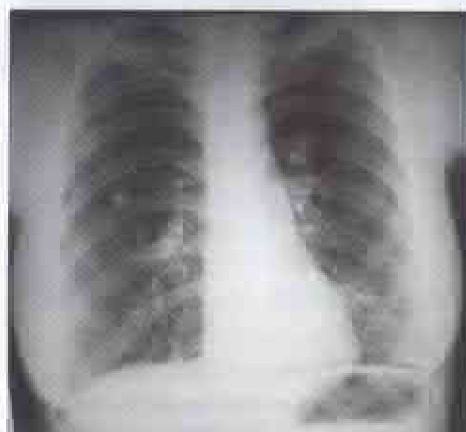
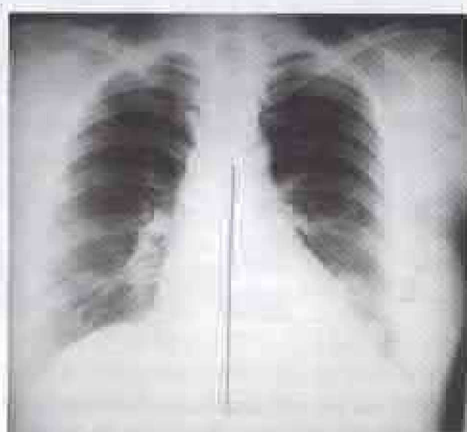


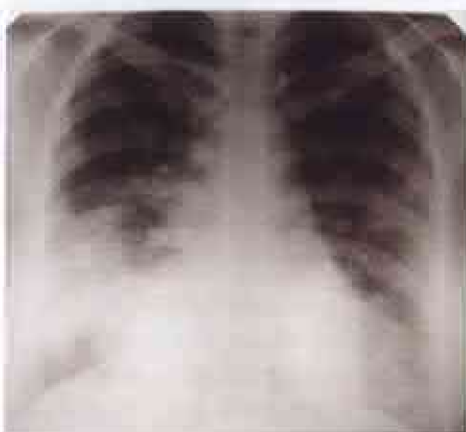
*Figura 8.6*
Leziune alveolară difuză determinată de virusul gripal.
Se remarcă membrane hialine, îngroșarea septurilor interalveolare, exsudat seros și hemoragic, infiltrație limfoidă, hiperemia vaselor.
Colorație hematoxilină-eozină, ×70
(Colecția doctor Parnov M.)



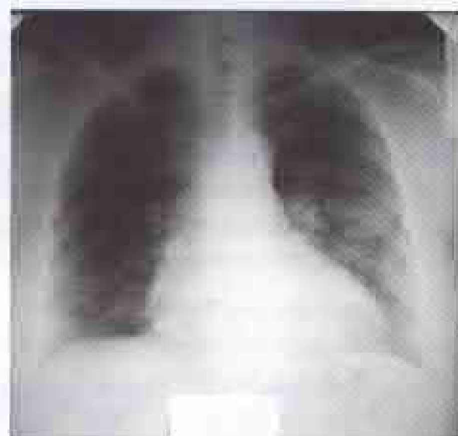
A



B



C

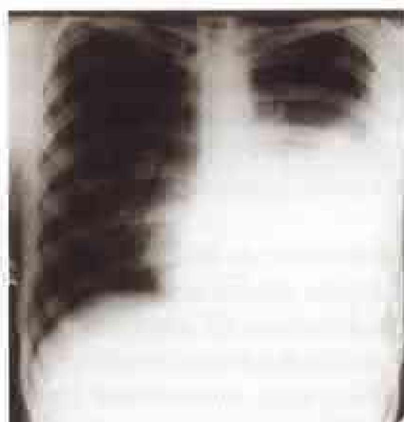


D

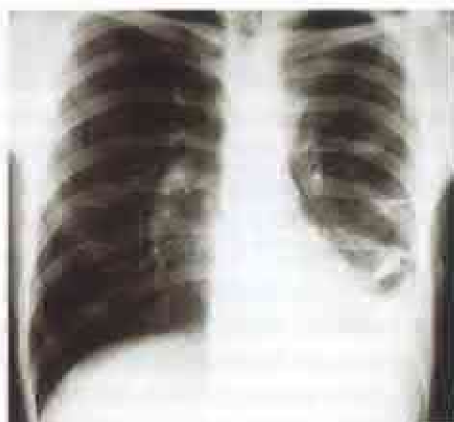
*Figura 8.7*

*Pattern*-uri radiologice în pneumoniile la pacienții cu gripă pandemică A $H_1N_1$.
A - Opacități de tip reticular bazal bilateral la a 5-a zi de boală la o gravidă 32 ani.
B - Opacități tip "sticlă mată" bilaterale la nivelul câmpurilor pulmonare inferioare la o pacientă de 55 ani la a 4-a zi de boală.
C - Opacități alveolare slab delimitate, confluente, bilaterale, în câmpurile pulmonare medii și inferioare din SDRA la o gravidă (31 săptămâni) de 19 ani (a 5-a zi de boală).
D - Opacități alveolare confluente cu bronhogramă aerică în asociere cu sectoare de "sticlă mată" subtotal pe stânga și în câmpurile pulmonare inferioare și medii pe dreapta - SDRA la o femee 37 ani, obeză, la a 5-a zi de boală.

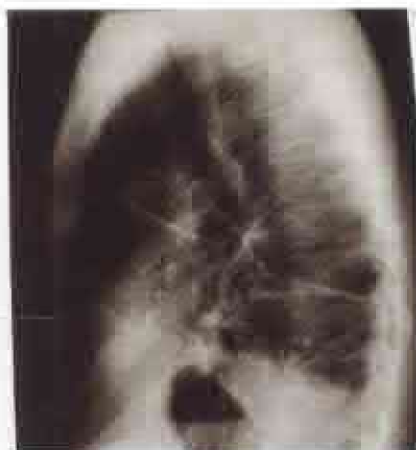
La scurt timp se poate instala detresa respiratorie cu tahipnee, sete de aer, tahicardie, cianoză, hipoxemie severă, necorijabilă prin administrare de oxigen. Hipoxemia se poate agrava progresiv până la valori critice, adesea fiind necesare intubarea şi ventilaţia mecanică [47]. De menţionat că ***dispneea este simptomul cardinal de diferenţiere a pacientului cu pneumonie virală*** de pacienţii cu infecţie acută a tractului respirator superior [15]. Sputa redusă cantitativ poate fi sanguinolentă, cu un număr mic de celule la examenul microscopic.



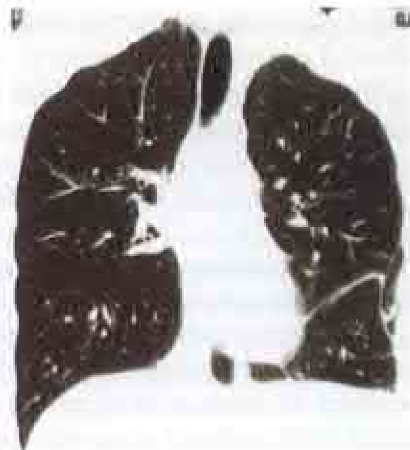
A



B



C



D

*Figura 8.8*

Colecţie lichidiană masivă la un pacient 22 ani cu gripă complicată cu pneumonie pe stânga la a 9-a zi de boală (A). În ziua a 19-a (B,C) de la debut aderenţe pleurale restante semnificative, fibrotorace pe stânga. Examenul prin HRCT (D) la 13 săptămâni de la debut demonstrează bride fibrotice pleurale restante.

Examenul fizic atestă raluri subcrepitante la bazele pulmonilor, dar pot fi şi arii cu murmur vezicular diminuat sau înăsprit ("mozaicitate"). Pe măsura evoluţiei ralurile pot deveni difuze. Semnele de condensare pulmonară mai des sunt lipsă.

Examenul de laborator poate oferi indici pentru un pronostic sever în cazurile cu evoluţie gravă a bolii, precum ar fi valorile crescute ale LDH, creatinfosfokinazei, creatininei. La fel, se pot atesta valori crescute ale proteinei-C-reactive şi procalcitoninei, sugestive pentru stadiul precoce al SDRA. Manifestările de laborator ale insuficienţei poliorganice însoţesc formele grave ale bolii.

Tabloul radiologic poate varia de la o infiltraţie interstiţială până la opacităţi macronodulare confluente preponderent în câmpurile pulmonare medii şi inferioare, sugerând edemul pulmonar cardiogen. În cazurile severe evoluţia poate fi rapidă spre opacităţi întinse subtotale sau totale bilaterale ("imagine de plămân alb"). Revărsatele pleurale sunt rare, mai frecvent sugerând suprainfecţia bacteriană. Adenopatia hilară la fel este rară, dar a fost descrisă la pacienţii cu pneumonii din $H_5N_1$ şi în cazuri unice din pandemia 2009. Extinderea radiologică a leziunii pulmonare corelează cu severitatea bolii şi pronosticul nefavorabil.

Prin HRCT se pot pune în evidenţă condensări infiltrative ale ţesutului pulmonar şi opacităţi în "sticlă mată" cu distribuţie lobulară. Aceste aspecte se consideră a fi date de membranele hialine formate în alveole. De obicei, tabloul CT corelează cu cel radiologic, dar în unele cazuri pot fi puse în evidenţă modificări absente la radiografie.

Pneumonia gripală primară are un pronostic sever, mortalitatea înaltă (17%-60%) fiind determinată de: SDRA, insuficienţa respiratorie acută, şocul toxic, CID, insuficienţa multiplă de organe. În cazul evoluţiei favorabile a pneumoniilor primare severe pot rămânea sechele fibrotice pulmonare, cu un grad diferit al extinderii procesului şi modificări restrictive ale mecanicii ventilatorii. Pentru monitorizarea evoluţiei procesului inflamator-fibrotic restant poate fi aplicată dinamica proteinei-C-reactive şi PET-ul (acolo unde este accesibil).

### 2. Pneumonia bacteriană secundară

Pneumonia bacteriană pare a fi mai frecventă comparativ cu pneumonia virală primară în cadrul epidemiilor sezoniere, fiind o cauză frecventă a decesului la pacienţii cu gripă.

Rolul infecţiei bacteriene secundare în cadrul pandemiilor cunoscute este unul semnificativ. Astfel în pandemia din 1918-1919 majoritatea deceselor au fost cauzate nemijlocit de pneumoniile bacteriene secundare. Datele din pandemiile din 1957-1958 şi 1968-1969 corelează cu această concluzie, deşi în cadrul acestora a crescut numărul culturilor bacteriene negative din ţesutul pulmonar [63,64].

Dintre germenii bacterieni izolaţi în cadrul epidemiilor gripale sezoniere cel mai frecvent este pneumococul. Destul de frecvent se izolează *Staphylococcus aureus* (50% dintre care este MRSA), rata acestuia fiind mai mare la copii.

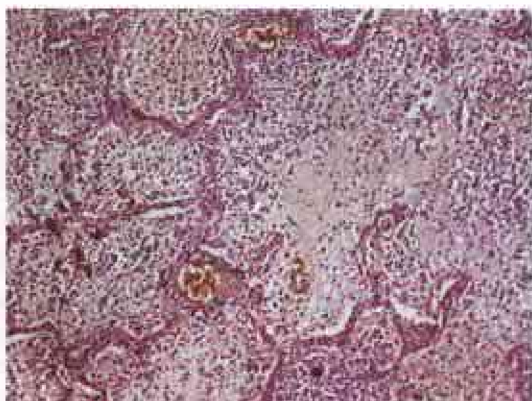


*Figura 8.9*
Pneumonie gripală cu asocierea infecției secundare la un bărbat 39 de ani fără comorbidități.
Aspect histologic - exsudat leucocitar neutrofil și hemoragic, distrucția septurilor interalveolare, congestia vaselor sangvine,
colorație hematoxilină-eozină, ×70
(Colecția doctor Parnov M.)

Alți agenți bacterieni frecvenți sunt *Haemofilus influenzae* și germenii atipici. Mai rar se pot identifica streptococii piogeni, *E.coli, Klebsiella* și cocii anaerobi [25,34,63].

Datele din pandemiile precedente la fel poziționează pneumococul pe primul loc, excepție fiind pandemia din 1957-1958, în cadrul cărecea a predominat *Staphyloccocus aureus*, deși rata pneumococului la fel a fost una semnificativă.

În pandemia provocată de virusul gripal 2009 A $H_1N_1$ coinfecția bacteriană a fost atestată în 29% cazuri, cei mai fecvenți germeni izolați fiind: pneumococul, *Staphyloccocus aureus* și *Streptococcus pyogenes* [37].

Posibilitatea apariției pneumoniilor bacteriene este asigurată prin denudarea epiteliului ciliat al căilor respiratorii inferioare de către virusul gripal, astfel încât bacteriile ce colonizează nazofaringele obțin acces liber la acest nivel, precum și un mediu de creștere favorabil. Trebuie menționat și rolul terenului favorizant în dezvoltarea infecției inițial virale și apoi bacteriene (afecțiuni pulmonare cronice, cardiopatii cu insuficiență cardiacă și vârsta avansată). Este interesantă condiționarea reciprocă a infecției bacteriene și celei gripale. Astfel există dovezi despre amplificarea replicării virale și a patogenității virusului de către unele tulpini de *Staphylococcus* și *Streptococcus*, încât se pare că anume interacțiunea microorganismelor se face responsabilă de severitatea pneumoniei [44].

Tabloul clinic se conturează la 3-7 zile după o infecție gripală aparent vindecată, cu reapariția febrei, frisoane, durere toracică, tuse productivă cu spută hemoptoică sau purulentă. La 1/3 cazuri perioada de "vindecare aparentă" lipsește, astfel pneumonia bacteriană secundară apare în continuarea gripei inițiale [38]. Sunt prezente semnele fizice și radiologice de condensare pulmonară.

*Tabelul 8.2*

**ASPECTE COMPARATIVE ALE COMPLICAȚIILOR PULMONARE LA PACIENȚII CU GRIPĂ** (Чучалин А.Г. 2006)

| | *Pneumonie virală primară* | *Pneumonie bacteriană secundară* | *Pneumonii mixte virale și bacteriene* | *Pneumonii virale limitate* |
|---|---|---|---|---|
| ***Factori de risc*** | Patologii cardio - vasculare, sarcina, vârsta tânără | Persoanele vârstnice, patologii pulmonare cronice preexistente | Aceiași ca la pneumoniile virale și bacteriene | Persoane sănătoase |
| ***Anamneza*** | Agravare după 3 zile de evoluție a infecției virale | Agravare după o perioadă de "însănătoșire aparentă" > 3 zile de evoluție | Aceiași ca la pneumoniile virale și bacteriene | Persistența tusei > 3 zile de evoluție a bolii |
| ***Manifestări clinice*** | Afectare bilaterală, fără condensare pulmonară | Apar modificări de condensare pulmonară | | Raluri |
| ***Examen bacteriologic*** | Negativ | Pneumococi, stafilococi, *Haemophilus influenzae* | | Negativ |
| ***Radiografie pulmonară*** | Afectare bilaterală | Apar modificări de condensare pulmonară | | Infiltrații a unor segmente |
| ***Leucocitoza*** | Prezentă, cu deviere spre formele tinere | | | De regulă absentă |
| ***Detectarea virusului gripal*** | Da | Nu | Nu/Da | Da |
| ***Eficiența antibioterapiei*** | Nu | Da | | Nu |
| ***Letalitatea*** | Înaltă | Joasă | | Foarte joasă |

Examenul sputei arată multiple leucocite polimorfonucleare și prezența bacteriilor [7,25]. Culturile de spută adesea izolează germenii implicați (condiția recoltării calitative și lipsa tratamentului antibacterian anterior).

Uneori sunt hemoculturi pozitive.

O problemă acută o constituie suprainfecția secundară cu germeni nosocomiali polirezistenți.

### 3. Pneumonia mixtă virală și bacteriană

Prin definiție prezintă elemente ale pneumoniei virale primare și ale pneumoniei bacteriene secundare, evoluția fiind spre agravare treptată.

Probabil, pneumonia mixtă virală-bacteriană reprezintă cea mai frecventă complicație pneumonică, care apare în cursul epidemiilor de gripă. În același timp, lipsa frecventă a semnelor certe de implicare a infecției bacteriene face dificilă stabilirea exactă a etiologiei viral-bacteriene a pneumoniei. Chiar și izolarea agentului prin sputocultură nu exclude prezența germenului respectiv în spută ca și consecință a contaminării cu flora orofaringiană. Un criteriu de implicare a germenului bacterian izolat în procesul pulmonar respectiv ar fi documentarea la examenul microscopic al sputei a fagocitării acestuia de către macrofagii alveolari [25].

Clinic se atestă febră, uneori frisoane, tuse productivă purulentă sau hemoptoică, durere pleurală, dispnee. La examenul fizic se constată tahipnee, cianoză, raluri sibilante difuze, semne de condensare pulmonară. Fenomenele de hiperreactivitate bronșică (*wheezing*) pot fi manifeste la pacienții cu patologii pulmonare cronice preexistente (astm bronșic, BPCO) [54].

Radiologic se determină opacități infiltrative difuze cu distribuție lobară sau segmentară.

În majoritatea cazurilor este prezentă o leucocitoză marcată cu predominarea leucocitelor polinucleare adulte și tinere (mielocite, metamielocite). Leucopenia este un semn de pronostic sever. Sputa conține multe polimorfonucleare și colonii de bacterii, se cultivă atât virusul gripal, cât și bacteriile incriminate.

## GRIPA AVIARĂ A ($H_5N_1$)

Gazda tradițională a virusului gripei aviare sunt păsările și, ocazional, porcinele. În natură sunt cunoscute două tipuri de sușe ale gripei aviare: înalt patogene și cu o patogenitate scăzută. În 1997 a fost documentat primul caz de gripă aviară la om, cauzat de o tulpină înalt patogenă A ($H_5N_1$).

Până în iunie 2009 au fost raportate 433 cazuri de gripă și 262 de decese. Majoritatea cazurilor a fost înregistrată în Asia de Sud-Est, cazuri raportându-se în Europa de Est și Africa de Nord. Gripa aviară s-a impus ca o infecție cu o mortalitate extrem de înaltă (peste 60%) cauzată de pneumonia virală primară severă, fără evidențierea infecției bacteriene secundare. De asemenena, s-a remarcat virajul în structura mortalității de la persoanele vârstnice cu comorbidități spre persoanele tinere, anterior sănătoase. Circa 50% din persoanele decedate din gripa aviară sunt mai tinere de 20 ani, iar în 40% au avut vârsta cuprinsă între 20-40 ani.

Tabloul clinic s-a remarcat prin: o periodă de incubație mai prelungită (până la 17 zile, în medie 9 zile), asocierea mai frecventă a sindromului gastrointestinal și evoluția deosebit de gravă a pneumoniei gripale, frecvent complicată cu SDRA și insuficiență poliorganică. Datele fizicale sugestive pentru o pneumonie pot fi lipsă.

Prezintă interes faptul că, spre deosebire de alte tipuri ale virusului gripal, care colonizează inițial preponderent căile respiratorii superioare, descendând pe parcurs la nivel bronhoalveolar, virusul gripei aviare ($H_5N_1$), grație hemagluteninei din structură, afectează cu predilecție căile respiratorii inferioare, fapt care explică predominarea pneumoniei primare în tabloul clinic al acesteea și dificultatea transmiterii infecției de la om la om.

Examenul de laborator în majoritatea cazurilor a evidențiat leucopenie, limfopenie relativă, trombocitopenie, transaminaze elevate.

Tabloul radiologic este dat de infiltrații multifocale, aspect caracteristic pentru SDRA; la fel au fost descrise limfadenopatia și epanșamentele pleurale. Severitatea tabloului radiologic este un predictor bun al mortalității.

Pronosticul bolii, fiind unul rezervat, corelează cu severitatea și durata hipoxemiei.

## GRIPA PROVOCATĂ DE VIRUSUL 2009 A ($H_1N_1$)

În primavară anului 2009, inițial în Mexic și apoi în SUA, au fost raportate o serie de cazuri de gripă cu o evoluție severă provocate de virusul gripal de tip nou 2009 A ($H_1N_1$). În scurt timp infecția s-a răspândit în numeroase țări ale globului, astfel încât în iunie 2009 OMS a declarat alerta de pandemie de nivelul 6. Noua infecție s-a dovedit a fi una cu o morbiditate înaltă, dar mortalitate joasă (1-4%), majoritatea cazurilor având o evoluție ușoară, dar fiind posibile și cazuri severe, soldate și cu deces. La fel ca și în gripa aviară și în pandemia din 1918-1919, majoritatea cazurilor de deces (87%) au fost înregistrate la persoanele tinere.

Deși sindromul gripal din tabloul clinic al gripei de tip nou este asemănător cu cel din gripa sezonieră, se poate remarca posibilitatea unei perioade de incubație de până la 7 zile și frecvența mai sporită a sindromului gastrointestinal comparativ cu gripa sezonieră.

Au fost raportate numeroase cazuri de pnuemonii din gripa A $H_1N_1$, cu o evoluție diferită ca și severitate.

Pneumoniile severe s-au impus prin posibilitatea evoluției rapid progresive, în decurs de 48 de ore, spre insuficiență respiratorie, SDRA, insuficiență poliorganică, necesitând internare prelungită în secțiile ATI. În structura formelor severe de pneumonii, de asemenea au predominat persoanele tinere (70%). Aceste aspecte au impus o vigilență crescută la toate nivele de acordare a asistenței medicale în vederea depistării pacienților cu un risc majorat pentru o evoluție gravă a pneumoniilor gripale. Greșelile în triajul pacienților pentru spitalizare ar putea avea loc inclusiv și datorită faptului că scorurile utilizate în mod obișnuit pentru estimarea severității pneumoniei (PSI sau CURB 65) nu fusese elaborate și nu au fost validate în cadrul unui scenariu pandemic.

Spre deosebire de pandemiile anterioare, cazurile severe de gripă au fost condiționate în special de pneumonia virală primară, coinfecția bacteriană

atestându-se în circa 30% din cazurile de deces. Germenii cei mai frecvenţi fiind pneumococul, *S.aureus*, *St.pyogenes* în cazul unei durate mediane a bolii de 6 zile. Agravarea stării a avut loc în special în zilele a 2-5-a ale bolii, prin dispnee, hipoxemie cu declin rapid spre valori critice, necesitând intubare chiar în primele 48 de ore de la internare.

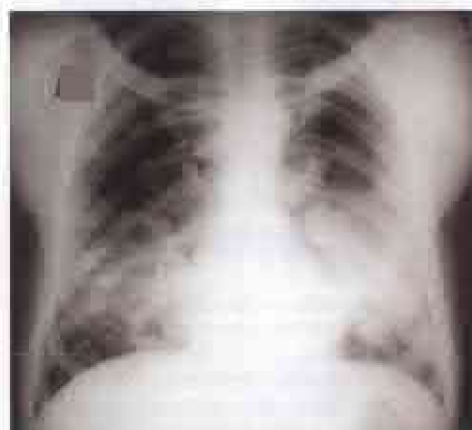
Tabloul radiologic frecvent este unul caracteristic pneumoniei virale primare. La fel, se pot atesta revărsate pleurale şi adenopatie hilară (cazuri unice).

Au fost documentate cazuri de pneumonii cu o evoluţie uşoară, manifestate radiologic doar prin reticulaţie fină/înteţire a desenului pulmonar, care a regresat la control radiologic repetat după însănătoşire.

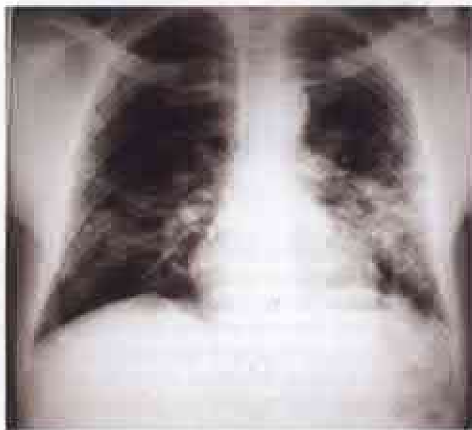
SDRA a constituit o complicaţie frecventă a pneumoniei din pandemia 2009, raportat în 60-96% cazuri din cazurile spitalizate în SATI. La unii pacienţi în formele severe ale bolii pneumonia s-a complicat cu pneumotorace atât prin mecanism iatrogen (barotraumă) graţie rezistenţei crescute la nivelul căilor respiratorii, cât şi spontan (*figura 8.13*).

Utilizarea angioscanerului a permis evidenţierea în unele grupe de bolnavi din cadrul pandemiei 2009 a incidenţei crescute a TEAP. În timp ce datele existente referitoare la pneumonia din gripa sezonieră nu demonstrează prezenţa unui risc sporit pentru TEAP la pacienţii cu gripă.

Au fost raportate cazuri rare de complicaţii extrapulmonare: miocardită, rabdomioliză, afectarea nervilor periferici, convulsii, insuficienţă renală acută.



A



B

*Figura 8.10*

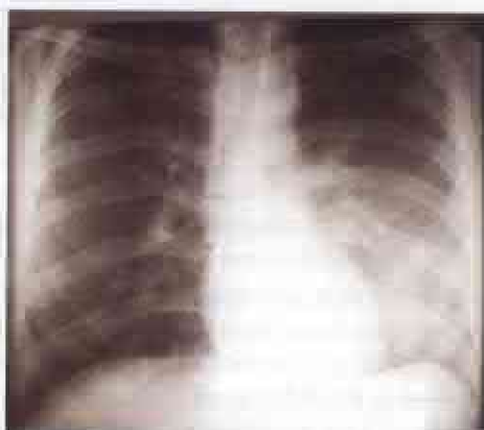
Evoluţia pneumoniei la un bărbat de 47 ani.

A - în ziua a 10-a a bolii bilateral simetric opacităţi pulmonare extinse nesistematizate, în special în câmpurile pulmonare inferioare şi medii, dar cu extindere şi superior, sugestive pentru SDRA.

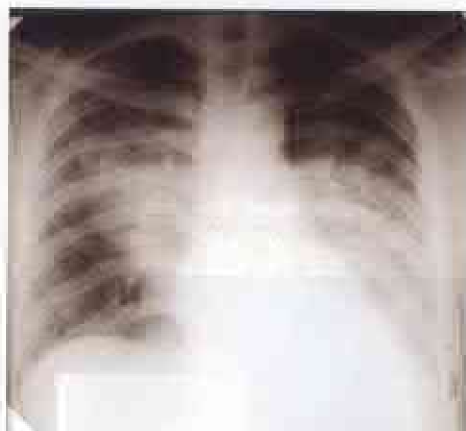
B - în ziua a 30-a de la debut resorbţie parţială a opacităţilor pulmonare, mai evident pe dreapta; hilurile pulmonare dilatate, omogenizate; aderenţe pleurodiafragmale pe stânga.



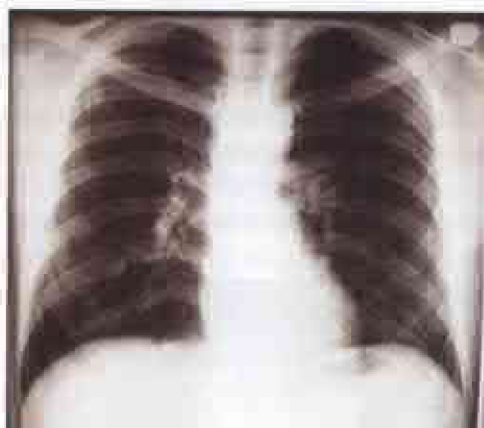
A



B

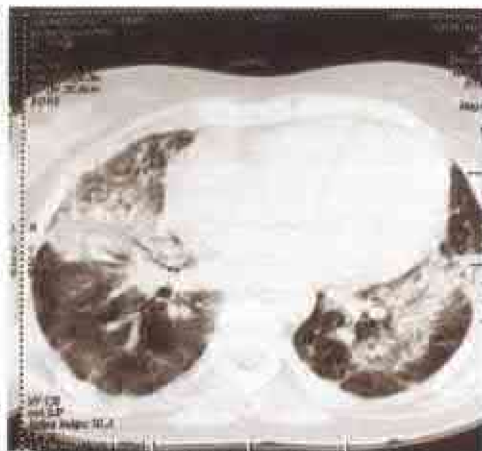


C



D

*Figura 8.11*
Evoluţia rapid progresivă a pneumoniei cu rezoluţie completă la un tânar de 20 ani.
A - la a 2-a zi de boală radiograma fără modificări remarcabile;
B - la a 5-a zi de boalăi opacifiere a câmpurilor pulmonare inferior şi mediu pe stânga;
C - 7-a zi a bolii, bilateral simetric opacităţi pulmonare extinse nesistematizate, care ocupă până la 2/3 din câmpurile pulmonare, sugestibile pentru SDRA.
D - 27 zi de la debut, resorbţia completă a infiltratelor pulmonare, menţinerea accentuării desenului pulmonar şi omogenizarea hilurilor pulmonare.



A



B



C



D

*Figura 8.12*

Sechele pulmonare postpneumonie complicată cu SDRA la pacienții cu gripă.
A, B - Imagini HRCT - consolidare extinsă a țesutului pulmonar cu bronhogramă aerică alternând cu opacități parcelare de tip "sticlă mată", asociate cu dereglări majore ale funcției pulmonare spirografic (VEMS 53%, CVF 45%) la o pacientă de 37 ani la 27 zile de la debut.
C, D - Imagini HRCT - opacități tip "sticlă mată" preponderent în lobii inferiori, posterior periferic (indicii spirografici normali), la o pacientă de 28 ani, lăuză, a 24-a zi de la debut.

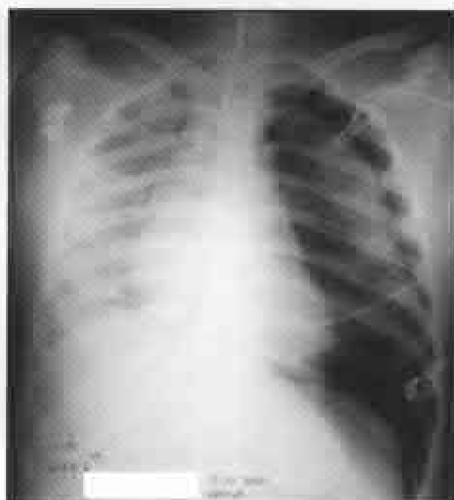


*Figura 8.13*
Pneumotorace la o pacientă de 19 ani, lăuză, cu pneumonie bilaterală din gripă și SDRA, aflată la ventilație asistată.

Evoluția pe termen scurt a procesului pulmonar la pacienții cu pneumonii severe care au supraviețuit este marcată de sechele fibrotice (în circa 50 % cazuri) cu un divers grad de extindere, în unele cazuri determinând restricții semnificative ale mecanicii ventilatorii.

***Tratament***

Tratamentul antiviral trebuie inițiat cât mai curând posibil, în deosebi la pacienții din grupurile de risc. Optimă este inițierea tratamentului în primele 48 ore de la debut, dar nu se va neglija administrarea antiviralelor chiar dacă această fereastră terapeutică a fost ratată. Se vor administra inhibitorii de neuraminidază (oseltamivir în doze de 75-150 *mg* x 2 ori/zi pe o durată de 5 zile sau mai îndelungat la pacienții cu pneumonii severe sau alte complicații sistemice). Au fost raportate cazuri de rezistență la oseltamivir, care trebuie suspectată atunci când persistă simptomele în ciuda tratamentului adecvat ca doză și durată sau au fost administrări anterioare cu scop profilactic, precum și la pacienți imunocompromiși. Alternativa rămâne zanamivirul (inhalator 2 pufuri x 2 ori/zi, total 20 *mg*/zi), atât la pacienții care au dezvoltat rezistență, cât și la cei gravi internați în ATI, la care administrarea *per os* este dificilă. Cazurile rare de bronhospasm la administrarea zanamivirului vor fi tratate prin administrarea de bronhodilatatoare.

Amantadina și rimantadina nu au demonstrat eficiență decât în cazurile de gripă sezonieră rezistente la oseltamivir, de aceea în zonele unde virusul de tip nou A $H_1N_1$ circulă paralel cu cel sezonier trebuie luat în considerație tratamentul combinat.

În cazul pacienţilor cu pneumonii virale cu o posibilă suprainfecţie bacteriană, în paralel cu tratamentul antiviral, se va iniţia tratamentul antibacterian empiric activ pe germenii cei mai probabili (*S.pneumoniae, S.pyogenes, S.aureus*, inclusiv meticilinrezistent) în corespundere cu ghidurile în vigoare de tratament al pneumoniei comunitare [8]. Deoarece este foarte dificilă confirmarea/infirmarea asocierii bacteriene în geneza pneumoniei, *în practică antibioticele se administrează la toţi bolnavii cu pneumonie virală confirmată, cu excepţia cazurilor cu o evoluţie uşoară în condiţiile unei monitorizări medicale strânse* (pacienţi spitalizaţi).

La fel se vor aplica măsurile de management al SDRA. Majoritatea pacienilor cu pneumonii virale primare vor necesita suport ventilator. Un regim ventilator protectiv (volumul curent sub 6 *ml/kg* de masă corporală prezisă, cu un platou al presiunii în căile respiratorii ce nu depăşeşte 30 *cm* $H_2O$) poate reduce mortalitatea şi complicaţiile prin barotraumă. Corticosteroizii rămân un subiect controversat în managementul SDRA, cel puţin nu se vor administra de rutină. Utilizarea acestora îşi găseşte locul în reducerea sechelelor fibrotice postinflamatorii.

Menţinerea statutului hemodinamic printr-o repleţie volemică adecvată a deficitului intravascular va fi un obiectiv esenţial în stadiile inţiale. Odată cu instalarea leziunii pulmonare acute/SDRA se va trece la o tactică conservativă de compensare a pierderilor hidroelectrolitice.

Cazurile severe ar putea beneficia de oxigenare prin membrană extracorporeală (ECMO), acolo unde metoda este accesibilă.

Poate fi necesară substituţia funcţiei renale prin hemodializă.

***Bibliografie***


1. Anderson D.J., Jordan M.C. Viral pneumonia in recipients of solid organ trans plants.Semin Respir Infect. Mar 1990;5(1):38-49.
2. Antonio G.E., Wong K.T., Chu W.C., et al. Imaging in severe acute respiratory syndrome (SARS), Clin Radiol. Nov 2003;58(11):825.
3. Aquino S.L., Dunagan D.P., Chiles C., Haponik E.F. *Herpes simplex virus 1* pneumonia: patterns on CT scans and conventional chest radiographs. J Comput Assist Tomogr. Sep-Oct 1998;22(5):795-800.
4. Jeng A., Kamangar N., Pneumonia, Viral; http://emedicine.medscape.com, updat ed: Jan 22, 2010.
5. Babyn P.S., Chu W.C., Tsou I.Y., et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS): chest radiographic features in children. Pediatr Radiol. Jan 2004;34(1):47-58.
6. Boivin G., Abed Y., Pelletier G., et al. Virological features and clinical manifest tions associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. J Infect Dis. Nov 1 2002;186(9):1330-4.
7. Cate T.R., Viral pneumonia due to influenza and parainfluenza viruses and adeno viruses. In Comunity acquired pneumonia. Edited by J Kluwer Academic New York 2001; 593-616.

8. CDC. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 Season.
9. Cheng V.C., Lau S.K., Woo P.C., Yuen K.Y. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. Clin Microbiol Rev. Oct 2007;20(4):660-94.
10. Christensen S., $H_1N_1$ Iinfluenza and the cytokine storm, how the immune system gets out of control; http://immunology.suite101.com.
11. Daniel J., Chest X-ray abnormalities associated with $H_1N_1$ influenza infection. AJR 2009; 193:1488-1493.
12. Dawood F.S., Jain S., Finelli L. et. al. Emergence of a novel swine-origin influenza A ($H_1N_1$) virus in humans N. Engl. J. Med. 2009; 360:2605-2615.
13. Dominguez R., Rivero H., Gaisie G., et al. Neonatal herpes simplex pneumonia: radiographic findings. Radiology. Nov 1984;153(2):395-9.
14. Dowell S.F., Anderson L.J., Gary H.E. Jr, et al. *Respiratory syncytial virus* is an im portant cause of community-acquired lower respiratory infection among hospital ized adults. J Infect Dis. Sep 1996;174(3):456-62.
15. Eduardo C., Oliveira, Paul E., et al. Influenza Pneumonia, Chest 2001;119;1717-1723.
16. Falsey A.R., Erdman D., Anderson L.J., Walsh EE. Human metapneumovirus in fections in young and elderly adults. J Infect Dis. Mar 1 2003;187(5):785-90.
17. Falsey A.R., Walsh E.E. Viral pneumonia in older adults. Clin Infect Dis. Feb 15 2006;42(4):518-24.
18. File T.M. Jr Community acquired pneumonia. Lancet 2003; 362: 1991-2001.
19. Fio Fujita et. al. Chest CT findings of influenza virus associated pneumonia in 12 adults patients. Influenza and other respiratory viruses, 2008, 1, 183-187.
20. Franquet T., Lee K.S., Muller N.L. Thin-section CT findings in 32 immunocompro mised patients with cytomegalovirus pneumonia who do not have AIDS. AJR Am J Roentgenol. Oct 2003;181(4):1059-63.
21. Friis B., Eiken M., Hornsleth A., Jensen A. Chest X-ray appearances in pneumonia and bronchiolitis. Correlation to virological diagnosis and secretory bacterial find ings. Acta Paediatr Scand. Feb 1990;79(2):219-25.
22. Galloway R.W., Miller R.S. Lung changes in the recent influenza epidemic. Br J Radiol 1959; 32:28-32.
23. Gremillion D.H., Crawford G.E. Measles pneumonia in young adults: an analysis of 106 cases. Am J Med 1981; 71:539-542.
24. Hakim F.A., Tleyjeh I.M. Severe adenovirus pneumonia in immunocompetent adults: a case report and review of the literature. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. Feb 2008;27(2):153-8.
25. Harrison's Principles of Internal Medicine 17 ed, 2008.
26. J. Fujita , S. Bandoh, et al. Chest CT findings of influenza virus-associated pneu monia in 12 adult patients; Infl. and Other Resp. Viruses, Vol. 1 Issue 5-6, 28 Jun 2008
27. Jennings L.C., Anderson T.P., Beynon K.A., et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. Thorax. Jan 2008;63(1):42-8.

28. Johnstone J., Majumdar S.R., Fox J.D., Marrie T.J. Viral infection in adults hos pitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and pre sentation. Chest. Dec 2008;134(6):1141-8. .
29. Jordi Rello, Aurora Pop-Vicas. Primary influenza viral pneumonia. Critical Care 2009, 13:235 (doi:10.1186/cc8183).
30. Kanne J.P., Godwin J.D., Franquet T., Escuissato D.L., Muller N.L. Viral pneu monia after hematopoietic stem cell transplantation: high-resolution CT findings. J Thorac Imaging. Aug 2007;22(3):292-9.
31. Ketai L.H., Williamson M.R., Telepak R.J., et al.Hantavirus pulmonary syndrome: radiographic findings in 16 patients. Radiology 1994; 191:665–668.
32. Kim J.S., Ryu C.W., Lee S.I., Sung D.W., Park CK. High-resolution CT findings of varicella-zoster pneumonia. AJR Am J Roentgenol 1999; 72:113-116.
33. Kotloff R.M., Ahya V.N., Crawford SW. Pulmonary complications of solid or gan and hematopoietic stem cell transplantation. Am J Respir Crit Care Med. Jul 1 2004;170(1):22.
34. Lawrence M., Stephen J., Maxine A., Diagnostic şi tratament în practica medicală 2001;
35. Leekha S., Zitterkopf N.L., Espy M.J., et al. Duration of influenza A virus shed ding in hospitalized patients and implications for infection control. Infect Control Hosp Epidemiol 2007, 28:1071-1076.
36. Lewis V.A., Champlin R., Englund J., Couch R., Goodrich J.M., Rolston K. Respi ratory disease due to parainfluenza virus in adult bone marrow transplant recipi ents. Clin Infect Dis. Nov 1996;23(5):1033-7.
37. Louie et. al. Bacterial coinfection in lung tissue specimen from fatal cases of 2009 Pandemic influenza A($H_1N_1$), United State May-August 2009; MMWR oct.2 2009 158(38) 1071-1074.
38. Louria D.B., Blumenfeld H.L., Ellis J.T., et al. Studies on influenza in the pan demic of 1957-1958. II. Pulmonary complications of influenza. J Clin Invest 1959, 38 (1 Part 2): 213-265.
39. Mandell L.A., Bartlett J.G., D'owell S.F., et al. Infectious Diseases Society of America: Update of practice guidelines for the management of community acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis 2003, 37:1405-1433.
40. Marcos M.A., Camps M., Pumarola T., et al. The role of viruses in the aetiology of community-acquired pneumonia in adults. Antivir Ther. 2006;11:351-359.
41. Margolin F.R., Gandy T.K. Pneumonia of atypical measles. Radiology 1979; 131:653–655.
42. McGuinness G., Scholes J.V., Garay S.M., et al. Cytomegalovirus pneumonitis: spectrum of parenchymal CT findings with pathologic correlation in 21 AIDS pa tients. Radiology. Aug 1994;192(2):451-9.
43. Moon J.H., Kim E.A., Lee K.S., et al. Cytomegalovirus pneumonia: high-resolu tion CT findings in ten non-AIDS immunocompromised patients. Korean J Radiol. Apr-Jun 2000;1(2):73-8.

44. Morens et. al. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparandes, JID 2008:198.
45. Motallebi M., Mukunda B.N., Ravakhah K. Adenoviral bronchopneumonia in an immunocompetent adult: computed tomography and pathologic correlations. Am J Med Sci. May 2003;325(5):285-7.
46. Prachi P., Agarwal et. al. Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A ($H_1N_1$) virus (S-OIV) infection. AJR 2009; 193:1488-1493.
47. Rello J., Rodriguez A., Ibanez P., H1N1 SEMICYUC WorkingGroup: Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A ($H_1N_1$) in Spain. Crit Care 2009, 13:R148.
48. Rogelio P., Daniela de la R., Samuel P.L., et al. Pneumonia and respiratory failure from swine origin influenza A ($H_1N_1$) in Mexico. NEJM 2009; 361:680 9.
49. Rothberg M.B., Haessler S.D., Brown R.B. Complications of viral influenza. Am J Med 2008, 121:258-264.
50. Sat Sharma. Viral Pneumonia. emedicine.medscape.com Updated: Apr 28, 2009.
51. Steinberg K.P., Hudson L.D., Goodman R.B. et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network: Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2006, 354:1671-1684.
52. Tanaka H., Honma S., Yamagishi M., et al. Clinical features of measles pneumonia in adults: usefulnessof computed tomography. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1993; 31:1129–1133.
53. Taubenberger J.K., Morens D.M., The pathology of influenza virus infections. Annu Rev Pathol. 2008;3:499–522.
54. Treanor J.J., Influenza virus. in Principles and Practice of Infectious Disease. Vol. 2. 2005:2060.
55. Umans U., Golding R.P., Duraku S., Manoliu R.A. Herpes simplex virus 1 pneumonia: conventional chest radiograph pattern. Eur Radiol. 2001;11(6):990-4.
56. Sote-Abraham V.M., Rosas J.S., Pathological changes associated with 2009 $H_1N_1$ Virus NEJM 361:20 nov. 12 2009.
57. Virkki R., Juven T., Rikalainen H., et al. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. Thorax 2002;57:438–441.
58. Wald T.G., Miller B.A., Shult P., Drinka P., Langer L., Gravenstein S. Can respira tory syncytial virus and influenza A be distinguished clinically in institutionalized older persons?. J Am Geriatr Soc. Feb 1995;43(2):170-4.
59. Weber D., Pellecchia J. Varicella pneumonia: study of prevalence in adult men. Jama. May 10 1965;192:572-3.
60. Wong B.C., Wong R.Y., Lam W.Y., et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. J Infect Dis 2009, 200: 492-500.
61. World Health Organization: WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic ($H_1N_1$) 2009 Influenza and other Influenza Viruses. Publication date: 20 August 2009 (http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu).

62. Yeldandi A.V., Colby T.V. Pathologic features of lung biopsy specimens from influenza pneumonia cases. Hum Pathol 1994; 25:47–53.
63. Gherasim L., Medicina internă, Vol. 1. 1996. pag. 71 – 75.
64. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С., Пневмония. 2006. стр. 393-398.

# Capitolul IX
# EVOLUȚIA PNEUMONIILOR

### Aspecte clinicoevolutive ale pneumoniei comunitare

Evoluția naturală a pneumoniei comunitare este determinată de un șir de factori ai gazdei și ai agentului etiologic.

La pacientul imunocompetent, pe fondalul antibioterapiei adecvate, se pot evidenția 3 perioade în evoluția pneumoniei comunitare:

- stabilizarea clinică în următoarele 24-72 ore;
- diminuarea manifestărilor clinice și a semnelor patologice de laborator (după ziua a 3-a);
- regresarea (deseori completă) tuturor manifestărilor patologice ale bolii - după ziua a 7-a.

Astfel, la majoritatea pacienților imunocompetenți, fără boli concomitente, la a 2-4-a zi de antibioterapie adecvată temperatura corpului se normalizează, la a 3-5-a zi scade dispneea, tusea și purulența sputei, impregnarea infecțioasă. Numărul leucocitelor revine la normal după ziua a 4-a, iar semnele fizice (de exemplu crepitația) pot persista timp de 7 zile la 20-40% dintre bolnavi. Regresarea semnelor radiologice este mai lentă față de tabloul clinic [7,35,80].

Evaluarea eficienței antibioterapiei în primele 48-72 ore (când este de așteptat stabilizarea stării pacientului) este considerată esențială. Au fost propuse criterii de stabilizare clinică: FCC $\leq$ 100 /minut, FR $\leq$ 24/minut, TA sistolică $\geq$ 90 *mmHg*, temperatura corporală $\leq$ 37,8°C, saturația cu oxigen ($SaO_2$) $\geq$ 90%, (în diferite studii nivelul temperaturii corporale acceptat ca și criteriu de stabilizare clinică variază 38,3°C, 37,8°C sau 37,2°C, la fel și nivelul FR - 20 */min* sau 24 */min* și cel al $SaO_2$ - 90%, 92% sau 94%), statutul mental normal și posibilitatea de a se alimenta (lipsa manifestărilor gastrointestinale de impregnare infecțioasă) [17,35,71]. Halm și colegii [35] au remarcat că stabilizarea clinică a pacienților spitalizați cu PC survine în medie la a 3-a zi (zilele a 2-3-a au fost mediana perioadei de stabilizare a criteriilor evaluate). Ziua stabilizării temperaturii corporale a variat în funcție de valoarea acceptată ca și criteriu. Astfel la a 3-a zi 75% pacienți (din 385 pacienți evaluați) aveau temperatura corporală $\leq$ 38,3°C. Atunci când criteriu de stabilizare a fost acceptată temperatura corporală $\leq$ 37,2°C în primele 6 zile 75% dintre toți pacienții corespundeau acestei cerințe.

Perioada de stabilizare a pacientului cu PC este determinată de severitatea pneumoniei, de prezența comorbidităților, complicațiilor PC și de aderența la recomandările ghidurilor. De asemenea, este important agentul etiologic al pneumoniei cu virulența lui: în pneumonia prin *S.pneumoniae* febra durează în mediu 2,8 zile, iar în pneumonia pneumococică complicată cu bacteriemie - 3,1-6,7 zile, în pneumonia prin *Legionella* - 2,2-6 zile [21,35,71].

După stabilizarea clinică a pacientului (toate semnele vitale, enumerate mai sus, se mențin stabile pe parcursul a cel puțin 24 ore) uneori este posibilă reapariția criteriilor de instabilitate clinică. Halm și colegii au documentat recurențele hipotensiunii (TAs $\leq$ 90 *mmHg*) în 4% cazuri, tahicardiei (FCC $\geq$ 100 /minut) în 12% cazuri, tahipneei (FR $\geq$ 24 /minut) în 17% cazuri, $SaO_2$ a scăzut sub 90% în 9% cazuri. Recăderile de temperatură majorată peste nivelul de 38,3°C, 37,8°C și 37,2°C au fost înregistrate în 6%, 12% și 26% cazuri respectiv. De fapt, odată ce stabilizarea clinică a survenit, deteriorarea gravă a stării pacientului se observă rareori. Astfel, alterarea serioasă a stării pacientului, care a dictat transferul în SATI a fost înregistrată doar la 1% dintre pacienți [35].

Este dificil a stabili cert termenii limită pentru a considera antibioterapia eșuată (ineficientă), deoarece ameliorarea stării pacientului mai depinde de etiologia, de severitatea PC, de factorii de teren. Ameliorarea clinică va surveni mai rapid la pacienții tineri, nefumători, fără comorbidități, cu PC non-severe. Și dimpotrivă, o evoluție mai lentă este de așteptat la pacienții vârstnici, fumători, cu abuz de alcool, cu boli concomitente, cu PC severe, multilobare, complicate cu bacteriemie sau empiem, determinate de *Legionella* spp., enterobacterii Gram negative, de infecții polimicrobiene. La unii pacienți spitalizați, în primele zile ale bolii, pe fondalul stabilității clinice, infiltrația poate progresa și/sau apărea lichidul pleural. "Progresarea" radiologică în acest caz poate fi lipsită de semnificație clinică și pronostică [44,80].

Tratamentul ineficient nu este considerat sinonim cu instabilitatea clinică: tratamentul antibacterian ineficient va fi asociat de criteriile de instabilitate clinică a pacientului, însă instabilitatea clinică, la rândul său, nu neapărat reflectă antibioterapia ineficientă, ci poate fi determinată și de alți factori responsabili de evoluția severă a bolii [63,71]. Atunci când tratamentul este ineficient, infecția poate persista sau progresa, disemina, conduce la complicații și, eventual, la deces.

Este acceptată evaluarea eficienței ABT după 72 ore - mediana stabilizării manifestărilor clinice, timp necesar pentru reducerea concentrației bacteriene în căile respiratorii, timp recomandat pentru prelevarea probelor suplimentare sau pentru procedeele endoscopice [71,83]. Tratamentul antibacterian va fi considerat ineficient în caz dacă după 48-72 ore de la inițiere manifestările clinice nu se ameliorează (nu se stabilizează) sau, dimpotrivă, progresează, fapt ce dictează modificarea antibioterapiei și/sau proceduri diagnostice sau de tratament invazive, inclusiv ventilația mecanică sau drenarea pe tub a cavității pleurale [71].

Ineficiența antibioterapiei la pacienții spitalizați în serviciul general și antibioterapiei la pacienții din SATI au cauze și semnificație diferită, la fel cum sunt diferite ca și semnificație febra persistentă după 3 zile de antibioterapie și cea persistentă după 7 zile de tratament. În acest fel, cercetătorii evidențiază două *pattern*-uri de antibioterapie ineficientă - precoce (primele 72 ore) și tardivă (după 72 ore).

***Antibioterapia ineficientă precoce*** sau, altfel spus, pneumonia progresivă (*progressive pneumonia*) decurge cu deteriorare clinică în primele 72 ore de la spitalizare, cu insuficiență respiratorie, necesitate de suport ventilator, șoc septic. De regulă, această pneumonie se prezintă cu o evoluție severă chiar de la debut, fiind asociată cu un șir de predictori ai eșecului terapeutic (dacă deteriorarea clinică survine după 72 ore de la inițierea antibioterapiei, eventual după o perioadă de ameliorare clinică, mai probabil au intervenit unele complicații ale pneumoniei, exacerbarea comorbidităților sau suprainfecția nosocomială).

Pacienții cu ***antibioterapie ineficientă tardivă*** sau, altfel spus, nonresponderii la tratament (*nonresponding pneumonia*) nu ating criteriile stabilității clinice în primele 3 zile, prezintă febră și simptome persistente (dar fără agravare și deteriorarea stării generale) în pofida tratamentului [4,63]. Schimbarea antibioterapiei după 72 ore trebuie considerată doar la pacienții cu deteriorarea stării generale sau în cazul, în care rezultatele investigațiilor microbiologice și/sau epidemiologice sugerează un diagnostic de alternativă [63].

***Pneumonia trenantă*** se referă doar la cazurile cu persistența radiologică a infiltratului inflamator, de rând cu unele semne clinice și biologice, după 30 zile de la debutul pneumoniei (și cel puțin 10 zile de antibioterapie).

Lipsa efectului antibioterapiei (deși dificil a fi definit) este estimată la 15% pacienți spitalizați (8% ineficiență precoce și 7% ineficiență tardivă) [71,90]. Conform altor autori circa 40% dintre pacienții cu eșec terapeutic au pneumonie progresivă [4].

Eşecul terapeutic este un factor de risc pentru mortalitatea sporită din PC. Astfel, indicele letalităţii generale la pacienţii cu eşec terapeutic este 40-50%, iar în infecţiile nosocomiale - 88%. În eşecul precoce mortalitatea la fel este mai mare - 30% versus 17% [4,71].

Cauzele antibioterapiei ineficiente pot fi infecţioase şi neinfecţioase (*tabelul 9.1*). Cele infecţioase, care constituie 40%, sunt infecţiile primare, persistente sau suprainfecţia nosocomială. Astfel *S.pneumoniae*, *Legionella* spp., *S.aureus*, *P.aeruginosa* sunt cauzele mai frecvente ale eşecului terapeutic în PC, iar la vârstnicii instituţionalizaţi acestea sunt tulpinile MRSA (33% cazuri), enterobacteriile Gram negative (24%) şi *P.aeruginosa* (14%) [22]. Probabilitatea eşecului terapeutic creşte de 4 ori în pneumoniile prin *Legionella* sau cu bacterii Gram negative. *Legionella* este responsabilă de pneumonii progresive (de exemplu, înrăutăţirea radiologică survine în 65% pneumonii prin legionelă) cu mortalitate crescută, cu rezolvare întârziată. Eşecul terapeutic este frecvent şi în pneumoniile prin *S.pneumoniae*, mai des în cele complicate cu bacteriemie (52% cazuri faţă de 26% în cele fără bacteriemie), complicate cu pleurezii, în pneumoniile cu MRSA (tulpinile producătoare de leucocidina Panton-Valentine), care pot decurge cu PC severe complicate cu abcedare [47,71,74,77,90].

*S.pneumoniae* rezistent nu pare să fie o cauză importantă a eşecului terapeutic atunci când tratamentul este adecvat, corespunde recomandărilor ghidurilor şi CIM a penicilinei este este sub 4 *μg/ml*. Sunt descrise cazuri rare de infecţii cu tulpini rezistente la fluorochinolonele noi, în special la levofloxacină şi la macrolide [19,15,46].

Printre cauzele neinfecţioase ale antibioterapiei ineficiente sunt bolile, ce mimează pneumonia. Incidenţa neoplasmelor pulmonare, care tradiţional se consideră o cauză relativ frecventă de eşec terapeutic în pneumonii, este estimată la 1% [4,83,90]. Jacobs şi colegii, analizând cauzele ineficienţei tratamentului pneumoniei la pacienţii din SATI, au stabilit că în 19% cazuri pneumonia a fost masca pneumonitelor medicamentoase, pneumonitei chimice (aspiraţia conţinutului gastric), SDRA, embolismului pulmonar, edemului pulmonar cardiogen, limfangitei carcinomatoase [41].

La peste 30% dintre pacienţii cu antibioterapie ineficientă (în pofida tratamentului adecvat) nu se reuşeşte a stabili cauza. Încă Austrian şi Gold în anul 1964 au constatat că decesul este inevitabil la un şir de pacienţi trataţi adecvat şi au descris aşa numitul "*point of no return*" - momentul, în care au fost depăşite posibilităţile fiziologice ale organismului de a supravieţui [5]. Acest fapt a fost subliniat şi de alţi cercetători, care au declarat că decesul şi lipsa răspunsului la tratament uneori nu pot fi explicate doar prin prisma antibioterapiei.

Nu trebuie subestimat rolul antibioterapiei iniţiate cu întârziere sau incorecte (antibioticul ales nu corespunde recomandărilor ghidurilor, dozajul inadecvat), factorilor de teren (comorbidităţile, vârsta peste 65 ani, patologia severă hepatică), aspiraţiei de corp străin. De asemenea, trebuie excluse şi complicaţiile PC - pleurezia

*Tabelul 9.1*

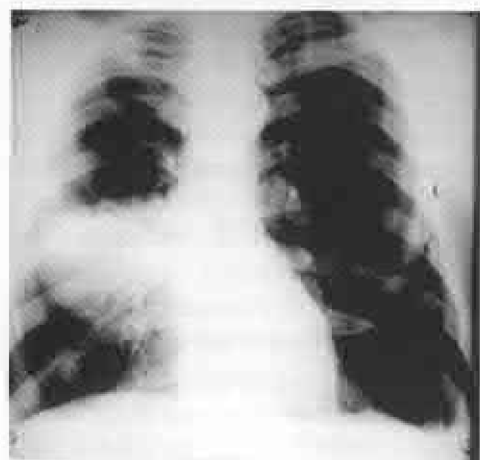
**CAUZELE ANTIBIOTERAPIEI INEFICIENTE A PNEUMONIEI COMUNITARE**

| | |
|---|---|
| ***Pneumonia progresivă (deteriorarea clinică < 72 ore)*** | Pneumonia comunitară severă<br>Microorganism rezistent<br>Microorganism neacoperit de antibioterapie<br>Metastazarea infecţiei<br>Empiem pleural<br>Endocardită, meningită, artrită<br>Diagnostic alternativ<br>TEAP, pneumonită chimică, SDRA, vasculite, *etc.* |
| ***Antibioterapie ineficientă tardivă*** | Microorganism rezistent<br>Microorganism neacoperit de antibioterapie<br>Epanşament pleural, empiem pleural<br>Suprainfecţie nosocomială<br>Complicaţiile pneumoniei (BOOP *etc.*)<br>Diagnostic alternativ<br>Insuficienţă cardiacă congestivă, edem pulmonar, TEAP, vasculite<br>Febra medicamentoasă |

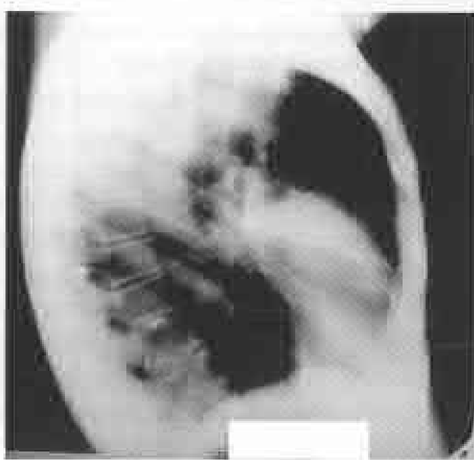
(în special cea purulentă), supurarea, metastazarea infecţioasă, suprainfecţia *etc.* Astfel că severitatea PC şi, în special, infiltraţia bilaterală sau multilobară, şocul septic, hipoxemia severă, leucopenia sunt factori independenţi de risc pentru eşecul antibioterapiei. Rolul BPCO în problema ineficienţei antibioterapiei PC rămâne controversat. Sunt atât date ce confirmă legătura inversă al BPCO cu eşecul terapeutic al PC (rolul protectiv) [71], cât şi rezultate, ce demonstrează mortalitatea mai mare în PC asociată cu BPCO [87]. Tratamentul cu fluorochinolone, vaccinarea antigripală sunt asociate cu micşorarea riscului de eşec terapeutic. Tratamentul concomitent cu corticosteroizi la fel pare a avea rol protector în reglarea răspunsului proinflamator şi prevenirea eşecului terapeutic [21,90].

Printre factorii gazdei, care influenţează răspunsul la antibioterapie, sunt şi factorii genetici. Răspunsul imun al gazdei este complex şi decurge cu identificarea microorganismului, dezvoltarea unui răspuns inflamator adecvat cu producerea de citokine şi cu faza de rezolvare a inflamaţiei. Răspunsul imun poate fi suficient ca să acopere proliferarea şi diseminarea microorganismului, dar şi însoţit de tulburări hemodinamice şi de insuficienţă multiplă de organe.

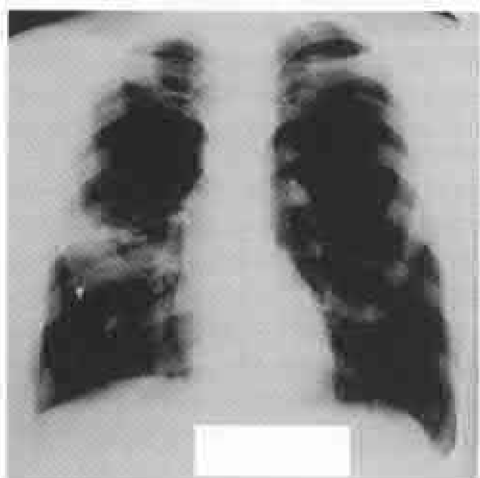
Studiile actuale axate pe influenţa mutaţiilor genice specifice şi răspunsul imun al gazdei către agenţii patogeni pot fi clasificate în 4 grupuri: studii axate pe recunoaşterea antigenică, pe răspunsul proinflamator, pe mecanismele antiinflamatorii şi pe mecanismele efectorii.



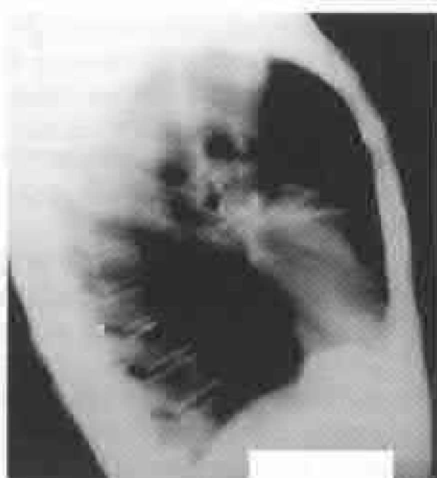
A



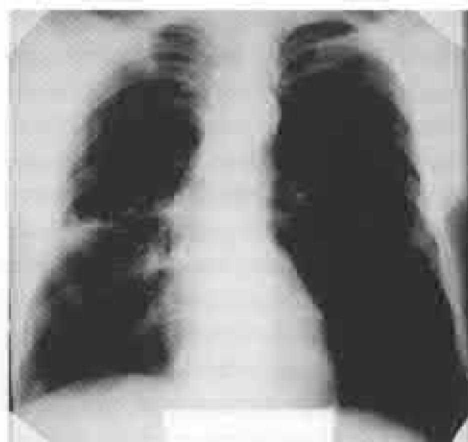
B



C



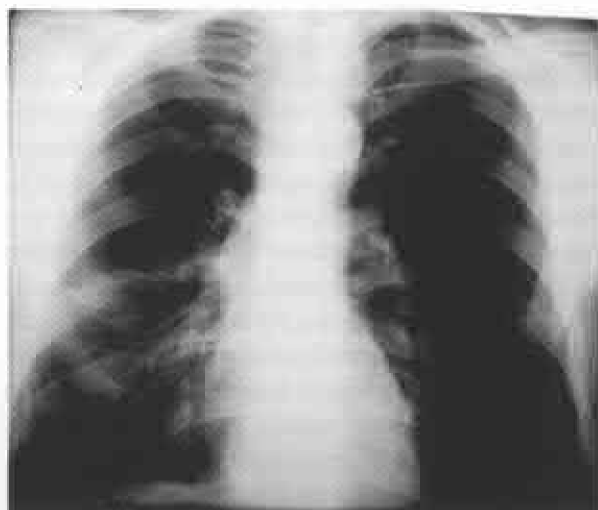
D



E



F



G

*Figura 9.1*
Pneumonie trenantă.
A,B – radiografia toracică în incidențele PA și laterală dreaptă la debutul bolii prezintă opacitatea omogenă de intensitate costală, sistematizată, bine delimitată situată la nivelul lobului mediu. Opacități mici, confluente cu contur flu pot fi vizualizate și la nivelul lobului inferior drept pe fondalul desenului pulmonar accentuat. Pe stânga conturul diafragmului este neclar, fapt ce sugerează infiltrația parenchimului pulmonar adiacent.
Examenul radiologic de control (C, D) demonstrează dinamica pozitivă a opacității, dar incompletă. Peste 4 săptămâni (E, F) mai persistă focare mici de infiltrație, desen pulmonar accentuat și deformat, bride pleurale. Peste 3 luni (G) se evidențiază pneumofibroza postinflamatorie, indurările pleurale.

Unele mutații ale genei responsabile de receptorii TLR-4 (care recunosc endotoxinele și lipopolizaharidele) se asociază cu infecții mai severe, invazive, complicate cu șoc septic [58,91]. În variabilitatea genetică a producerii citokinelor proinflamatorii - polimorfismul genei TNF-α merită o atenție deosebită. Astfel, prezența alelei TNF-308A se asociază cu producerea sporită de TNF-α și cu o mortalitate înaltă din infecții, iar alelele G sunt asociate cu un nivel mai mic de producere a TNF-α și cu o incidență mai joasă a șocului septic [100]. De asemenea, genotipul GG al genei IL-6-174 este asociat cu un nivel mic de producere a IL-6 și o supraviețuire mai mare în sepsis [94]. Absența proteinei B+1580 a surfactantului este asociată cu susceptibilitatea pulmonului la injurie. Astfel, genotipurile CC și CT ale genei proteinei B+1580 a surfactantului sunt asociate cu un risc sporit de ventilație asistată, SDRA, șoc septic [85]. IL-10 are un rol important antiinflamator și participă în faza de rezoluție a inflamației, însă poate avea și un rol negativ în cazurile, când microorganismul nu a fost eradicat. Astfel, la pacienții homozigoți IL-10 G este sporită eliberarea IL-10 și aceste persoane au un risc sporit de șoc septic [93]. La fel a fost confirmată o incidență sporită a alelei IL-10 G la pacienții cu PC care au decedat [32].

Studiile actuale demonstrează că evoluția PC la pacienții spitalizați este însoțită de complicații în 15-50% cazuri. Letalitatea generală în PC constituie 10% la pacienții spitalizați și peste 30% la pacienții spitalizați în SATI [29,30,66,76]. Conform acestor studii majoritatea deceselor, survenite la pacienții cu PC în decurs de 30 zile de la spitalizare, sunt determinate de pneumonie.

Este binecunoscut faptul că evoluția PC este critică mai ales în primele 48 ore (de la adresarea pacientului) [59,63]. Odată cu atingerea criteriilor de stabilitate clinică înrăutățirea considerabilă (care să dicteze transferul în SATI) a evoluției bolii este documentată mai rar [35]. Ponderea mortalității precoce (primele 48 ore) constituie circa o treime din cea generală. Cauzele mortalității precoce mai des sunt insuficiența respiratorie și șocul septic cu insuficiență multiplă de organe. Mortalitatea tardivă (după 48 ore până la ziua a 30-a de la spitalizare) la fel mai frecvent este determinată de insuficiența respiratorie și șocul septic cu insuficiența multiplă de organe, urmate de insuficiența cardiacă congestivă și/sau aritmiile cardiace, infecțiile nosocomiale [33].

Se cunoaște că există un șir de factori, ce determină mortalitatea crescută la pacienții cu pneumonie comunitară. Predictorii mortalității sunt diverși și variază de la studiu la studiu: vârsta înaintată, statutul mental alterat, severitatea bolii (scor PSI înalt), statutul funcțional al pacientului (pacient imobilizat la pat sau mobil) la momentul spitalizării, întinderea multilobară a infiltratului pneumonic, șocul septic, hipotermia sau absența febrei, bacteriemia pneumococică, nivelul sporit al ureei și/sau al creatininei, hiperkaliemia, leucopenia, limfopenia, hipoxemia, hipotensiunea sistolică, tahicardia, bolile cronice ale ficatului, neoplasmele, hiperglicemia (peste 11 *mmol/l*), pleurezia, greșelile antibioterapiei (inițierea întârziată, necorespunderea cu recomandările ghidurilor) [5,16,31,33,55,66,70,76,98,103].

## Pneumonia trenantă

Majoritatea pacienţilor "răspund" satisfăcător la antibioterapie şi pneumonia se rezolvă în termenii aşteptaţi. Rezolvarea infiltratului radiologic, de regulă, survine mai târziu decât ameliorarea manifestărilor clinice. Însă, la unii pacienţi cu opacităţi pulmonare şi diagnostic prezumptiv de pneumonie infiltraţia pulmonară nu se resoarbe în termenii aşteptaţi. Astfel că, dacă după 4 săptămâni (şi cel puţin 10 zile de antibioterapie) pe fondalul ameliorării tabloului clinic sau persistenţei unor semne clinice şi biologice nu survine resorbţia radiologică a infiltratului inflamator, PC se consideră trenantă [25,49].

Resorbţia radiologică a infiltratului pneumonic constă în lichefierea exsudatului şi drenajul lui prin căile respiratorii şi vasele limfatice. Procesul de resorbţie decurge diferit în diferite arii pulmonare. Pe parcursul regresării bolii scade intensitatea şi omogenitatea opacităţii radiologice, pe fondalul ei apar sectoare de transparenţă (aerate). Resorbţia infiltratului inflamator poate fi incompletă, astfel survine pneumoscleroza sau carnificarea parenchimului pulmonar [44,59,106].

Evoluţia infiltraţiei pulmonare este mai lentă în câteva situaţii:

- pneumonia determinată de unele microorganisme obişnuite (de exemplu, *S.pneumoniae, Legionella* spp.); are o evoluţie naturală mai lentă;
- pneumonia prin microorganisme rezistente (necesită ajustarea antibioterapiei - de exemplu, pneumonia prin pneumococ rezistent necesită doze mai mari de peniciline sau antibacteriene, la care patogenul nu este rezistent);
- infiltraţia pulmonară este cauzată de microorganisme mai puţin obişnuite (*Nocardia, P.jiroveci* sau alţi fungi, micobacteria tuberculozei);
- pneumonia complicată, de exemplu cu abcedare (rezolvarea complicaţiei ameliorează, de regulă, evoluţia pneumoniei);
- prezenţa factorilor de risc ai gazdei (comorbidităţi, vârsta înaintată, imunocompromitere *etc.*);
- cauze neinfecţioase ale modificărilor pulmonare (*tabelul 9.1*).

Este cert stabilit că evoluţia pneumoniei este determinată de agentul etiologic şi virulenţa lui şi de factorii de teren ai gazdei. Încă în studiile timpurii s-a constatat că termenii, în care se aşteaptă rezolvarea pneumoniei, sunt determinaţi în primul rând de factori ai gazdei şi apoi de particularităţile agentului etiologic [3,34,40].

Majoritatea studiilor, ce au avut drept scop evaluarea termenilor de rezolvare radiologică a PC, au fost efectuate pe bolnavii spitalizaţi sau pe pacienţii cu PC şi bacteriemie. În unul din puţinele studii, axate pe rezolvarea radiologică a PC la pacienţii din ambulator, au fost evaluaţi 81 pacienţi necompromişi imunologic. Radiografia a fost efectuată fiecare 2 săptămâni - în primele 8 săptămâni şi apoi în fiecare 4 săptămâni pe parcursul a încă 4 luni. Astfel, că după 2 săptămâni de observaţie

rezolvarea completă a survenit la 51% bolnavi, după 4 săptămâni numărul celor cu rezolvare constituia 67%, iar după 6 săptămâni - 77%. Infiltratele s-au rezolvat mai rapid decât epanşamentele şi îngroşările pleurale. Nu au fost observate diferenţe ale termenilor de rezolvare radiologică a PC la femei şi la bărbaţi, în schimb s-a constatat că resorbţia infiltratului este mai rapidă la cei nefumători [75].

Până în prezent au fost evidenţiaţi un şir de factori de risc ai macroorganismului pentru evoluţia trenantă a PC: vârsta peste 55 ani, etilismul cronic, tabagismul, bolile asociate (BPOC, insuficienţa cardiacă congestivă, insuficienţa renală, afecţiuni oncologice, diabetul zaharat *etc*). De asemenea, termenii rezolvării pneumoniei sunt influenţaţi direct de severitatea bolii şi de oportunitatea şi/sau eficacitatea tratamentului antibacterian (persistenţa febrei şi/sau leucocitozei). Astfel că pneumonia severă, cu implicarea multilobară, complicată cu insuficienţă respiratorie acută, bacteriemie, sepsis se vindecă mai lent faţă de pneumoniile uşoare tratate la domiciliu. Unii din aceşti factori - vârsta înaintată (posibil şi comorbidităţile frecvente la vârstnic), bacteriemia secundară, infiltraţia pneumonică multilobară sunt factori de risc independenţi pentru evoluţia trenantă a PC. Dintre indicii de laborator nivelul proteinei C-reactive peste 200 *mg/l* se asociază cu rezolvarea radiologică întârziată a pneumoniei.

Jay şi colegii au analizat 72 pacienţi spitalizaţi cu pneumonii pneumococice. În primele 4 săptămâni autorii au remarcat rezolvarea pneumoniei la 60% pacienţi. După 8 săptămâni infiltratul a fost reabsorbit la 97% pacienţi, însă în 10% au fost observate schimbări reziduale (pneumofibroză, micşorarea dimensiunilor lobului afectat, fibroză pleurală). Sechelele postinflamatorii şi indurările pleurale au fost constatate mai frecvent la persoanele în vârstă. Febra şi leucocitoza, cu durata peste 6 zile, au fost asociate cu evoluţia trenantă a pneumoniei [43].

Un alt studiu, realizat în Marea Britanie, a demonstrat că în primele 4 săptămâni se rezolvă 30% dintre pneumoniile pneumococice necomplicate cu bacteriemie secundară şi doar 15% dintre cele însoţite de bacteriemie. Marea majoritate a pacienţilor au radiografia toracică normalizată peste 24 săptămâni [13].

Macfarlane şi colegii au constatat că dintre toţi bolnavii spitalizaţi cu pneumonie pneumococică doar 59% au un tablou radiologic normal după 8 săptămâni de la stabilirea diagnosticului şi iniţierea antibioterapiei [61].

Rezultatele diferă de la studiu la studiu în funcţie de metodele diagnostice utilizate, de incidenţa diferită a bacteriemiei şi de structura diferită a lotului de studiu. Dar, dacă e să generalizăm rezultatele studiilor, recunoaştem că la vârstnicii cu boli concomitente (BPOC, alcoolism cronic) şi PC pneumococică complicată cu bacteriemie secundară normalizarea radiologică în prima lună survine doar la fiecare al 4-lea bolnav. În populaţia generală, pneumonia pneumococică la spitalizaţi trebuie să demonstreze o evoluţie pozitivă radiologică la sfârşitul săptămânii a 2-a şi normalizare la a 4-a săptămână în majoritatea cazurilor.

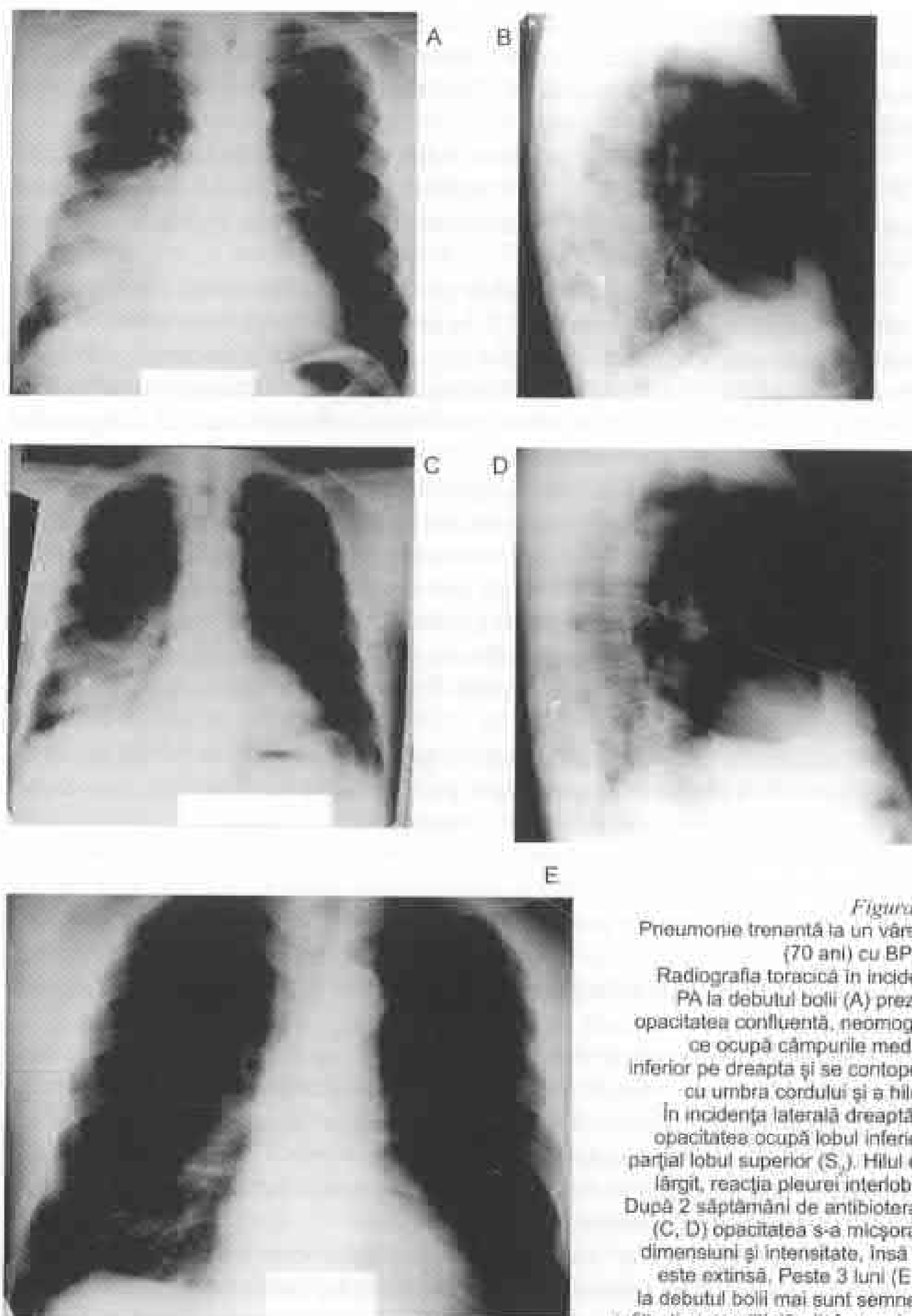



*Figura 9.2*
Pneumonie trenantă la un vârstnic (70 ani) cu BPCO. Radiografia toracică în incidența PA la debutul bolii (A) prezintă opacitatea confluentă, neomogenă ce ocupă câmpurile mediu şi inferior pe dreapta şi se contopeşte cu umbra cordului şi a hilului. În incidența laterală dreaptă (B) opacitatea ocupă lobul inferior şi parțial lobul superior (S[illegible]). Hilul este lărgit, reacția pleurei interlobare. După 2 săptămâni de antibioterapie (C, D) opacitatea s-a micşorat în dimensiuni şi intensitate, însă mai este extinsă. Peste 3 luni (E) de la debutul bolii mai sunt semne de infiltrație interstițială, diafragmul este deformat pe dreapta.

PC prin *M.pneumonie* cu o evoluţie necomplicată demonstrează resorbţia infiltratului pneumonic în 50% cazuri în 4 săptămâni, iar la a 12-a săptămână - la 90% pacienţi [13]. PC prin *C.pneumoniae şi C.psittaci* au termeni similari de rezolvare radiologică [61].

În studiul realizat de Macfarlane şi colegii pneumoniile prin micoplasmă, în 25% cazuri, au decurs cu modificări radiologice similare celor din pneumonia pneumococică. Într-un număr mic de cazuri au fost confirmate sechelele postpneumonice - pneumofibroza, BOOP [61].

PC prin legionelă se caracterizează prin cea mai îndelungată perioadă de rezolvare a infiltratului pneumonic [13]. În acest caz rolul primordial în evoluţia trenantă a pneumoniei se pare să fie al patogenului. Astfel că la pacienţii cu PC prin *Legionella* infiltraţia pulmonară se va rezolva în primele 4 săptămâni doar în 15% cazuri, la a 12-a săptămână în 55% cazuri. Modificări radiologice la a 22-a săptămână mai prezintă încă 15% dintre pacienţi [13]. Macfarlane şi colegii au demonstrat că 65% dintre pacienţi au modificări radiologice după 8 săptămâni, rata sechelelor fiind 29% [61]. Aceşti termeni de rezolvare pneumonică pot fi şi mai îndelungaţi, atunci când intervin şi alţi factori predispozanţi, de exemplu comorbidităţile, evoluţia severă a bolii cu necesitatea în ventilaţie asistată (aproape la fiecare al 4-a pacient). Aceşti pacienţi pot prezenta resorbţia infiltratului doar după 6-7 luni. Unele manifestări clinice, cum ar fi dispneea, pot persista la unii pacienţi până la un an (determinat de sechelele postpneumonice, relatate la circa 25% dintre pacienţii, care au suportat pneumonii prin legionelă).

*M.catarrhalis* determină pneumonii la persoanele tarate, cu BPOC şi, astfel, evoluţia trenantă a pneumoniei este foarte probabilă. Cu toate acestea, majoritatea pneumoniilor se ameliorează în primele 2 săptămâni.

Datele referitoare la pneumoniile prin bacterii Gram negative sunt modeste. Însă, luând în considerare că aceşti patogeni cauzează PC la vârstnici, taraţi, imunocompromişi, s-ar putea presupune evoluţia mai lentă a PC [44].

Pneumoniile prin *Staph.aureus*, fiind frecvente la vârstnici, taraţi, imunocompromişi, deseori decurg cu abcedare, empiem. Acest fapt determină evoluţia îndelungată a PC, ce se soldează cu fibroză reziduală.

Generalizând rezultatele cercetărilor, se poate spune că pneumonia trenantă este determinată mai frecvent de pneumococ (tulpinile antibiorezistente), *Legionella* spp., *Staph.aureus*, enterobacterii Gram negative. Se vor lua în consideraţie şi factorii de risc ai apariţiei antibiorezistenţei *S.pneumoniae*: vârsta > 65 ani, tratamentul cu beta-lactame în 3 luni precedente, etilismul cronic, stările imunodeficitare (inclusiv corticoterapia sistemică), comorbidităţile importante.

În cazul pneumoniilor trenante se vor reevalua corectitudinea tratamentului empiric, respectarea regimului de dozare şi complianţa pacientului la tratament. Trebuie precăutate microorganismele antibiorezistente sau infecţia cu un

microorganism neobişnuit. De asemenea, este necesară excluderea altor focare infecţioase de "sechestrare" (empiemul pleural, abcesul pulmonar, diseminarea extratoracică) sau suprainfecţia cu microfloră nosocomială.

Evoluţia trenantă a pneumoniei impune consideraţia unui diagnostic alternativ. O cauză a evoluţiei lente a infiltratului pneumonic este dereglarea drenajului bronşic. Cancerul pulmonar (atât tumorile endobronşice, cât şi cancerul bronşioloalveolar, care se prezintă cu infiltrate segmentare sau lobare) au fost raportate la peste 11% dintre pacienţii cu pneumonii trenante [3,27,34]. Bolnavii cu PC trenantă trebuie investigaţi suplimentar (CT, FBS *etc.*) pentru a infirma tuberculoza pulmonară, neoplasmul bronşic, bronşiectaziile, corpii străini bronşici şi alte boli neinfecţioase, care mimează pneumonia.

Persistenţa (după antibioterapie) a unor semne clinice izolate (tusea seacă, raluri uscate), de laborator sau radiologice ale pneumoniei nu este un indiciu absolut pentru continuarea antibioterapiei sau modificarea ei - în marea majoritate a cazurilor aceste semne se rezolvă de la sine sau sub tratament simptomatic. De exemplu, subfebrilitatea persistentă în lipsa altor manifestări de infecţie bacteriană poate fi cauzată de un proces inflamator nebacterian, de disfuncţia vegetativă, febra medicamentoasă. Tusea seacă poate persista 1-2 luni după PC, mai ales la fumători, la pacienţii cu BPOC. Ralurile pot fi decelate 3-4 săptămâni, reflectând pneumoscleroza în zona inflamaţiei. VSH crescută este un indiciu nespecific şi nu reflectă neapărat infecţia bacteriană [9,106].

Mulţi pacienţi (în special, cu factori de risc) au iniţial o evoluţie mai lentă a bolii, dar care nu neapărat este asociată cu un rezultat clinic mai rău [44]. Dacă factorii de risc pentru rezolvarea întârziată a pneumoniei sunt prezenţi şi, totodată, se observă ameliorarea tabloului clinic, controlul radiologic se va repeta la a 6-a săptămână (primul control radiologic se efectuează la a 12-14-a zi).

Dacă ameliorarea clinică nu survine şi lipsesc factorii de risc pentru evoluţia trenantă a pneumoniei, se vor efectua, fără întârziere, investigaţii suplimentare (tomografia computerizată a organelor cutiei toracice, fibrobronhoscopia *etc*).

### Aspecte clinice ale pneumoniei comunitare la vârstnici

Modificările structurale de vârstă ale pulmonilor, de rând cu incidenţa crescută a comorbidităţilor, conduc la o morbiditate şi mortalitate înaltă prin pneumonii la persoanele în vârstă. Astfel că la persoanele peste 60 ani sporeşte brusc incidenţa pneumoniei, atingând 25-40‰. Pneumonia este cauza principală de mortalitate prin boli infecţioase la persoanele peste 65 ani, astfel că indicele mortalităţii prin pneumonii la vârstnici atinge 15-35% [38,67,78,99]. Autorii studiilor mai recente, care au evidenţiat un nivelul mai redus al letalităţii prin pneumonie (circa 11%), explică acest fenomen prin aplicarea tot mai largă a tratamentului antibacterian empiric bazat pe recomandările ghidurilor [46,103].

Tabelul 9.2

**CAUZELE NEINFECȚIOASE ALE MODIFICĂRILOR PULMONARE**

| |
|---|
| Tumori pulmonare |
| Cancer pulmonar primar |
| Metastaze pulmonare |
| Adenom bronșic |
| Limfom |
| Trombembolism de artere pulmonare cu infarct pulmonar |
| Boli imune |
| Vasculite de sistem |
| Pneumonita lupică |
| Aspergiloza bronhopulmonară alergică |
| BOOP |
| Fibroza pulmonară idiopatică |
| Pneumonita eozinofilică |
| Granulomatoza bronhocentrică |
| Alte cauze |
| Insuficiența cardiacă congestivă |
| Pneumopatie medicamentoasă (toxică) |
| Aspirația de corp străin |
| Sarcoidoza |
| Sindroamele de hemoragie intraalveolară |
| Proteinoza alveolară pulmonară |
| Pneumonia lipoidică |
| Atelectazia rotundă |

Odată cu avansarea în vârstă pulmonii suferă schimbări structurale ireversibile, acestea la rândul său, determinând și modificări funcționale. Matricea pulmonară de rând cu elastina și colagenul suferă modificări, soldându-se cu micșorarea reculului elastic pulmonar. Emfizemul senil este urmat de micșorarea numărului de capilare per alveolă, micșorarea diametrului căilor respiratorii mici, reducerea VEMS și incarcerarea aerului în alveole cu mărirea volumului pulmonar rezidual. De rând cu schimbările la nivelul parenchimului pulmonar, survin și modificări ale pereților cutiei toracice cu micșorarea complianței toracice. Aceste schimbări sunt determinate de diminuarea mobilității joncțiunilor costovertebrale și îngustarea spațiilor intervertebrale, calcificările cartilajelor intercostale și dezvoltarea graduală a cifoscoliozei. Scade motilitatea mușchilor respiratori (diafragmul, mușchii intercostali), sunt dereglate și mecanismele centrale de control al respirației [73].

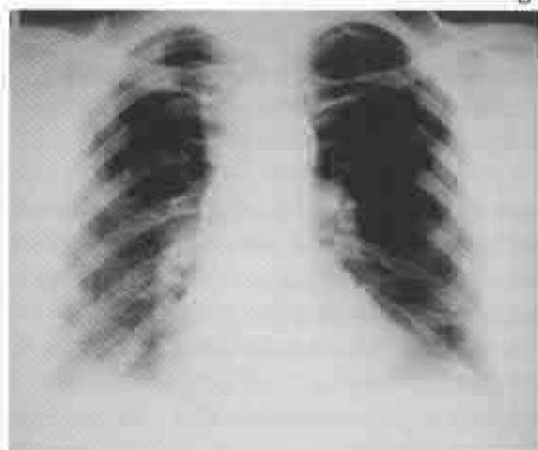
Persoanele de vârstă înaintată, de regulă, au câțiva factori de risc pentru a contracta pneumonia: vârsta peste 60 ani, comorbiditățile (peste 2/3 din pacienții peste 65 ani au cel puțin o boală asociată), schimbarea componenței microflorei orofaringiene (predomină *S.aureus*, bacteriile Gram negative), macro- sau microaspirația



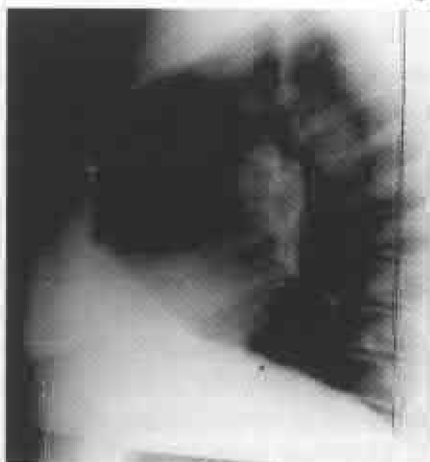
*Figura 9.3*
Pneumonie trenantă la o pacientă în vârstă. Radiografia toracică în incidența PA de la debutul bolii (A) prezintă opacitatea extinsă pe dreapta la nivelul câmpurilor pulmonare mediu și inferior, neomogenă, confluentă, cu bronhogramă aerică. Semnul siluetei cordului și diafragmului. Pe stânga opacități nodulare pe fondalul desenului pulmonar accentuat în câmpul inferior.
La radiografia de control peste 12 zile de tratament antibacterian (B, C) se atestă o dinamică pozitivă a infiltrației pulmonare. Peste 3 luni (D; E) sunt evidențiate pneumofibroza și indurările pleurale.

A

B



C



D



E



(reflexul de vomă şi/sau funcţia motorie a faringelui sunt diminuate), perturbarea transportului mucociliar, a ventilaţiei pulmonare (în special, la bolnavii cu BPOC, astm bronşic), ineficienţa tusei (determinată de creşterea volumului rezidual pulmonar cu aplatisarea diafragmului), scăderea activităţii surfactantului, compromiterea imunităţii (diminuarea funcţiei limfocitelor T, macrofagelor alveolare, producerea scăzută a IL-1, a imunoglobulinelor, în special IgM), subnutriţie, spitalizări frecvente, aflarea în colectivităţi (case de bătrâni, internate), tratamente imunosupresive *etc.* [28,50,67,73,88,103,104].

Posibilităţile diagnosticului etiologic la acest grup de bolnavi sunt limitate datorită dificultăţilor de prelevare a sputei, contaminării specimenului cu floră orofaringiană (specifică vârstei). Totuşi, în pofida specificităţii şi sensibilităţii joase ale examenului bacteriologic al sputei, majoritatea cercetătorilor insistă la efectuarea lui şi, neapărat, a antibiogramei (vârsta înaintată şi comorbidităţile sunt factori de risc independenţi pentru antibiorezistenţa pneumococului) [59,80].

Pentru marea majoritate a agenţilor patogeni ai PC nu este o diferenţă semnificativă în incidenţă la tineri şi la persoanele în vârstă. Astfel că agenţi etiologici mai frecvent sunt: *S.pneumoniae, H.influenzae, Legionella pn., M.catarrhalis, S.aureus*. Incidenţa Gram negativilor este diferită de la studiu la studiu - de la 3% până la 30%.

*M.pneumoniae* şi *C.pneumoniae* cauzează pneumonii la vârstnici mai rar decât la tineri, însă care decurg mai grav şi necesită spitalizare. La pacienţii de peste 80 ani creşte mult incidenţa aspiraţiei (în 71% cazuri vs 10% la tineri), fapt ce determină şi ponderea mai înaltă a PC cu etiologia necunoscută [28,38,67,68,88,92,99,103].

Tradiţional se consideră că PC la vârstnici decurge diferit decât la tineri. Manifestările bolii se caracterizează printr-un "atipism" clinic: simptomele şi semnele clasice ale pneumoniei sunt observate mai rar, tabloul modest fiind dominat de simptome nespecifice (în deosebi confuzii mintale, astenie generală) şi/sau de manifestările comorbidităţilor exacerbate. Boala are un debut mai lent, cu febră şi tuse mai puţin pronunţată. Deseori lipseşte febra. Astfel constelaţia clasică de simptome (tusea, febra, dispneea) utilă în diagnosticarea pneumoniei nu este prezentă la 56-76% dintre senilii cu PC, iar la 10% dintre aceşti bolnavi lipseşte orice manifestare a pneumoniei. Totuşi aceste date sunt foarte variate, în funcţie de structura lotului de studiu, de vârsta medie a pacienţilor incluşi în studiu, de metodele de diagnosticare utilizate *etc.* Astfel Marrie T. consideră că la 80% dintre pacienţii în vârstă sunt prezente febra, ralurile, că majoritatea vârstnicilor cu PC au peste 20 respiraţii/minut, iar semnele de consolidare pulmonară sunt decelate la circa 30% bolnavi [67]. Venkatesan şi colegii au comunicat că 96% dintre pacienţii cu PC (vârsta peste 65 ani) prezintă cel puţin un simptom respirator din cele posibile (tuse, dispnee, dureri toracice, expectoraţii) [99]. Din datele de laborator cel mai fidel semn pare să fie leucocitoza.

Este recunoscută evoluția mai severă a bolii la vârstnici: confuziile mintale (un predictor puternic al decesului din PC) sunt observate în 26% cazuri [103]. De asemenea, circa 85% dintre vârstnici au cel puțin o boală asociată, tahipnee sau alterarea funcției renale. Frecvent sunt observate astfel de complicații severe ale PC precum șocul septic și insuficiența renală [75,97]. Ignorarea manifestărilor "atipice" ale bolii (dereglarea conștienței, astenia, starea de rău general) contribuie la diagnosticarea tardivă (după 72 ore de la apariția simptomelor) a PC la persoanele peste 65 ani în peste 60% cazuri [88]. Inițierea întârziată a antibioterapiei la pacienții vârstnici este, la rândul său, un factor predictiv al evoluției grave, mortalității crescute și rezolvării lente a PC [70].

Puține studii au fost axate pe evidențierea factorilor prognostici ai PC la vârstnici. Până în prezent există controverse în privința vârstei ca factor independent de mortalitate. Printre predictorii evoluției nefavorabile a PC la vârstnici au fost evidențiați: prezența comorbidităților, temperatura axilară sub 36,1°C, FCC > 110 bătăi/minut, TAs < 90 *mmHg*, vârsta > 85 ani, alterarea statutului mintal, afectarea pulmonară bilaterală, pneumonia complicată cu epanșament pleural, nivelul creat-ininei peste1,5 *mg/dl*, scăderea masei corporale (din malnutriție, BPOC, procesul de îmbătrânire) [16,36,42,56,86,88,99,103].

Deseori la pacienții vârstnici tabloul radiologic este foarte modest la debutul bolii (primele 24-48 ore), fapt care poate fi explicat prin deshidratare. Interpretarea modificărilor radiologice este puternic influențată de coexistența BPOC (emfizemul pulmonar, pneumofibroza), insuficienței cardiace congestive (staza pulmonară). Resorbția radiologică a infiltratului inflamator de asemenea este mai întârziată. De exemplu, pneumonia prin pneumococ la persoanele sub 50 ani, în decurs de 4 săptămâni se rezolvă în 82-93% cazuri, iar la cei peste 50 ani - în 43-75% cazuri [45]. Termenii îndelungați de rezolvare a PC, incidența sporită a sechelelor postpneumonice sunt determinate și de staza pulmonară (scăderea activității surfactantului și dereglarea drenajului limfatic crează condiții propice pentru dezvoltarea microorganismelor).

Diagnosticul diferențial cu edemul pulmonar, pleuropneumofibroza localizată, TEAP complicat cu infarct pulmonar, cancerul bronhopulmonar, atelectazia pulmonară, tuberculoza pulmonară, pneumonite (din vasculite sistemice, actinice - postradiotera-pie) este necesar la o bună parte din vârstnicii cu PC.

### Aspecte clinice ale pneumoniei comunitare la tarați

Prezența comorbidităților (care de cele mai multe ori sunt asociate și cu vârsta înaintată) sporește riscul de contractare a PC. De asemenea, comorbiditățile serioase au fost identificate ca factori de pronostic nefavorabil al PC [4,30,65,102]. Pe aceste concluzii s-a bazat majoritatea ghidurilor actuale, în care s-au elaborat criteriile de spitalizare și principiile tratamentului antibacterian empiric. Totuși, datele despre epidemiologia PC în funcție de bolile asociate, precum și impactul fiecărei boli în parte asupra etiologiei și evoluției PC, mortalității sunt modeste și deseori controversate.

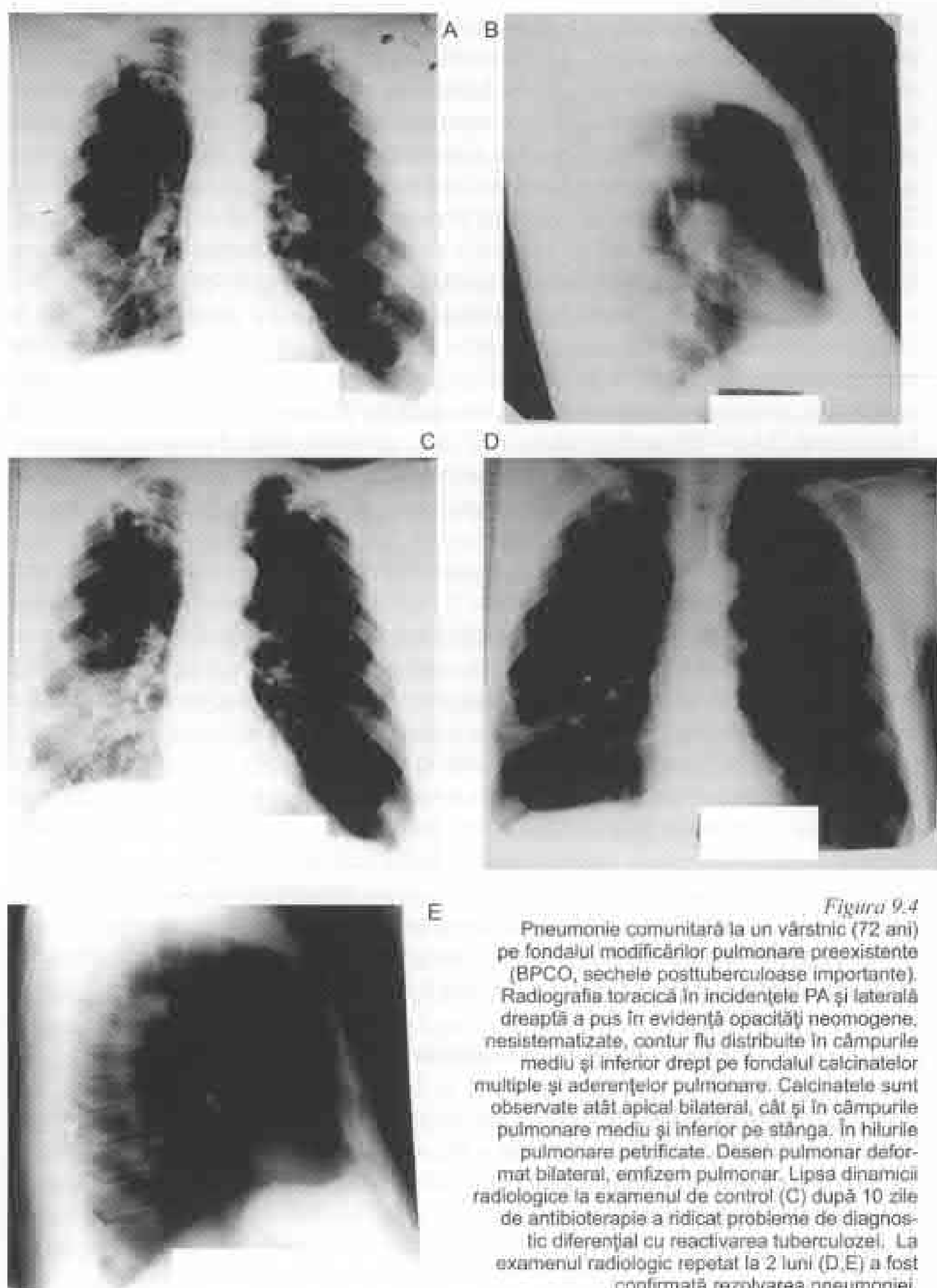



*Figura 9.4*
Pneumonie comunitară la un vârstnic (72 ani) pe fondalul modificărilor pulmonare preexistente (BPCO, sechele posttuberculoase importante). Radiografia toracică în incidențele PA și laterală dreaptă a pus în evidență opacități neomogene, nesistematizate, contur flu distribuite în câmpurile mediu și inferior drept pe fondalul calcinatelor multiple și aderențelor pulmonare. Calcinatele sunt observate atât apical bilateral, cât și în câmpurile pulmonare mediu și inferior pe stânga. În hilurile pulmonare petrificate. Desen pulmonar deformat bilateral, emfizem pulmonar. Lipsa dinamicii radiologice la examenul de control (C) după 10 zile de antibioterapie a ridicat probleme de diagnostic diferențial cu reactivarea tuberculozei. La examenul radiologic repetat la 2 luni (D,E) a fost confirmată rezolvarea pneumoniei.

Comorbiditățile influențează spectrul etiologic al PC (facilitând microbii facultativi să devină agresivi), modifică *pattern*-ul antibiorezistenței agenților patogeni. Se consideră că pacienții cu boli hepatice, boli pulmonare și cei care fac abuz de alcool mai des contractează PC prin pneumococ, infecții mixte, bacterii Gram negative (mai frecvent *H.influenzae, M.catarrhalis, P.aeruginosa*), clamidii, legionelă [4,97]. Fibroza chistică, bronșiectaziile și alte boli pulmonare severe cu modificări structurale (de regulă, acești pacienți urmează antibioterapie de spectru larg, corticoterapie cu prednison) sunt factori de risc sporit al infecției cu *Pseudomonas aeruginosa*.

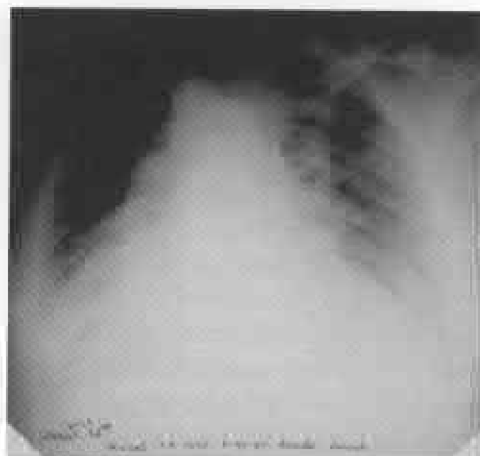
La pacienții cu insuficiență renală, cu ciroză hepatică crește rata colonizării orofaringelui cu Gram negativi, stafilococ auriu. Bolile SNC, alcoolismul predispun la aspirație, astfel că la acest grup de bolnavi sporește ponderea anaerobilor în structura etiologică a PC [4].

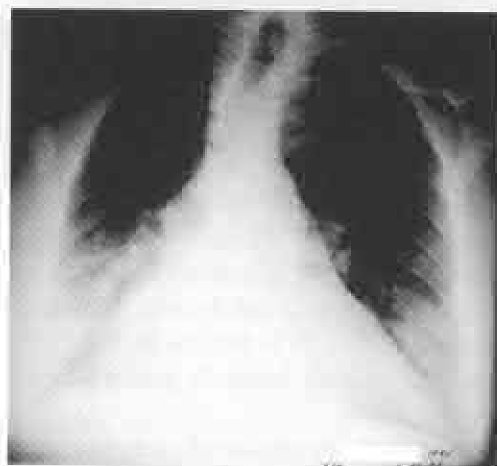
Comorbiditățile influențează și mecanismele de protecție a macroorganismului, determinând o rată sporită a complicațiilor (bacteriemie, empiem) și rezolvarea întârziată a pneumoniei. La tarați nu trebuie neglijate și spitalizările frecvente, care condiționează contractarea pneumoniei prin agenți patogeni antibiorezistenți. Unele medicamente (de exemplu teofilinele, macrolidicele, anestezicele, corticosteroizii) încetinesc epurarea tractului respirator de bacterii [21,92].

Astfel că la pacienții cu boli pulmonare cronice modificările în structura și funcția de ventilație a pulmonilor condiționează diminuarea *clearance*-ului mucociliar, facilitând microbii facultativi sau patogenii, care colonizează arborele bronșic (*H.influenzae, M.catarrhalis, P.aeruginosa, Enterobacteriaceae*) să producă pneumonii. Tabagismul deregleazǎ producerea de mucus, *clearance*-ul mucociliar, conduce la disfuncția macrofagelor alveolare, modifică conținutul de imunoglobuline în căile respiratorii. De asemenea, tabagismul (deseori asociat cu BPCO) este un factor de risc important pentru evoluția trenantă a PC și pentru infecțiile pneumococice invazive [2,82].

La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, ca rezultat al edemului, sunt compromise mecanismele locale de apărare a tractului respirator și cele de epurare de stafilococi și pneumococi. Transsudarea excesivă în alveole favorizează proliferarea microbiană și compromite producerea surfactantului, funcția macrofagelor alveolare [53]. Insuficiența cardiacă congestivă este o condiție întâlnită mai frecvent la pacienții cu PC virale (în 31% cazuri), mai rar în cele cu etiologie mixtă (în 8% cazuri) sau cu pneumococ (în 2% cazuri) [19].

La pacienții cu ciroză, ascita (și/sau epanșamentul pleural), prin compresia pulmonară, condiționează stagnarea în tractul respirator a secrețiilor, ceea ce determină riscul sporit de infectare. Ciroza este asociată și cu diminuarea imunității celulare (a chemotaxisului leucocitar) și umorale (nivel scăzut al complementului) [82]. La pacienții cu boli hepatice și abuz de alcool sporește incidența infecțiilor cu *S.pneumoniae*, deseori complicată cu bacteriemie. La fel există date despre PC prin bacterii Gram negative, *Legionella* spp. și alți atipici, infecții mixte și cu anaerobi [92,18].


A


B


C

*Figura 9.5*
Pneumonie la o pacientă cu insuficienţă cardiacă congestivă (stază pulmonară).
Radiografia pulmonară în decubit dorsal prezintă semne de edem pulmonar din insuficienţa cardiacă stângă: opacităţi nesistematizate cu dispoziţie preponderent hilobazală, liniile Sylla.
În dinamică (B, C) semnele de congestie pulmonară au diminuat, iar bazal bilateral sunt prezente opacităţi neomogene, nesistematizate. Cordul de dimensiuni mari, cu deplasarea limitelor atât pe dreapta, cât şi pe stânga. În acest caz diagnosticul de pneumonie este susţinut de simptomele de impregnare infecţioasă şi de modificările hemoleucogramei.

Insuficienţa renală, de asemenea, poate conduce la deficitul de complement, la diminuarea imunităţii celulare şi, pe modele animale, la epurarea scăzută de stafilococ şi de bacterii Gram negative (în special de *P.aeruginosa*) a arborelui bronşic. Lipsa de fibronectină la aceşti pacienţi determină creşterea capacităţii de aderare a bacteriilor Gram negative la celulele orofaringiene (la persoanele sănătoase fibronectina de pe suprafaţa celulară previne aderarea Gram negativilor la receptorii celulelor orofaringiene) [81].

Malnutriţia este asociată cu scăderea producerii de imunoglobuline, cu disfuncţia polimorfonuclearelor şi macrofagelor alveolare. Este recunoscută ca şi factor de risc pentru infecţiile cu piocianic [21].

Diabetul zaharat este o boală foarte răspândită, care afectează majoritatea sistemelor de organe. Persoanele cu DZ pot suporta orice infecţie, ce afectează populaţia generală, însă acestea evoluează mai sever şi cu un risc sporit de complicaţii [45,69].

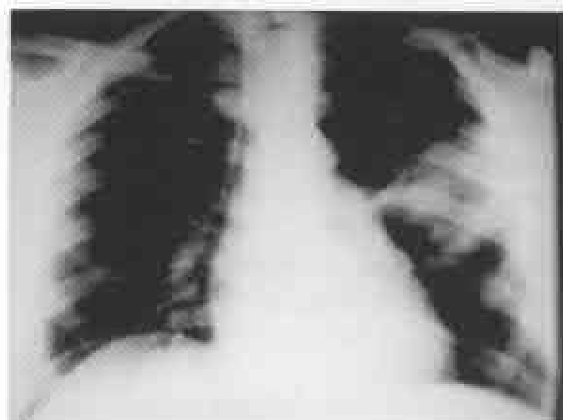
Un şir de infecţii sunt bine cunoscute ca şi complicaţii specifice ale DZ (unele decurg exclusiv la diabetici): mucormicoza, infecţiile urinare, pneumonia, infecţiile ţesuturilor moi ale membrelor inferioare, colecistita emfizematoasă, otita externă malignă. La persoanele cu diabet sunt sporite morbiditatea şi mortalitatea prin infecţiile cu *S.pneumoniae* şi virusul gripei [69]. Riscul de tuberculoză activă, care la diabetici mai des evoluează cu distrucţii pulmonare, de asemenea este recunoscut [96].

Pneumonia este tradiţional descrisă ca şi cauză majoră de morbiditate şi mortalitate printre pacienţii cu DZ [51,95]. Ghidurile actuale de management al pneumoniei evidenţiază DZ ca unul din factorii importanţi de risc pentru bacteriemie, evoluţie severă şi pronostic nefavorabil [6,62,63,101]. DZ deseori este asociat cu vârsta înaintată, comorbidităţi, care la rândul lor, determină evoluţia severă a PC.

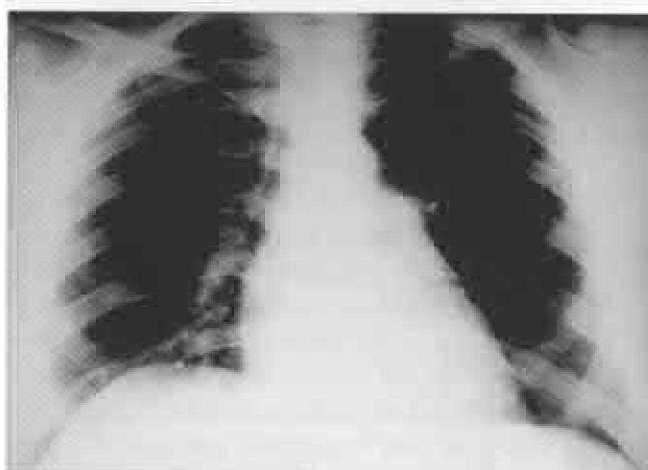
Mai frecvent la pacienţii diabetici sunt remarcate pneumoniile prin *S.pneumoniae*, *S.aureus*, agenţii atipici, streptococi grupul B, bacterii Gram negative şi fungi. Incidenţa pneumoniilor bacteriene (de rând cu cetoacidoza) creşte în timpul epidemiilor de gripă [12].

Importanţa DZ ca şi factor de risc independent pentru incidenţa sporită a infecţiilor rămâne în continuare controversată. Cel mai extensiv studiu pe factorii prognostici ai PC [29] a confirmat că nivelul glicemiei este un factor de risc independent de mortalitate. Studiile ulterioare au demonstrat că glicemia peste 11 *mmol/l* la un pacient cu pneumonie este un factor de pronostic nefavorabil (independent de anamnesticul de diabet şi alţi factori de risc) [8,31]. Rolul glicemiilor mai mici rămâne incert. Unii autori susţin că DZ este un predictor independent al epanşamentului pleural (mai rar al empiemului) şi al mortalităţii sporite [24].

Mecanismele predispunerii la infecţii în diabet sunt complexe. Neuropatia vegetativă diabetică este asociată cu dereglarea respiraţiei în timpul somnului şi risc sporit de aspiraţie. De asemenea, diminuarea *clearance*-lui mucociliar şi funcţiei


A


B


C


D

*Figura 9.6*
Pneumonie comunitară pe stânga, lobul inferior, cauzată de *Streptococcus piogenes* la un pacient cu diabet zaharat (A,B), rezolvată după 10 zile de tratament antibacterian(C,D).

macrofagelor alveolare, îngroşarea barierei alveolo-capilare contribuie la predispoziţia "pulmonului diabetic" la infecţii [37]. Deşi numeroase studii au demonstrat *in vitro* efectele adverse ale hiperglicemiei, doar unele din ele au fost verificate în studii clinice. Controlul inadecvat al diabetului determină micro-, macroangiopatia, care la rândul lor sunt cauza nutriţiei şi oxigenării anormale a ţesuturilor şi alterării barierelor mecanice de protecţie [84]. Nivelurile înalte ale glicemiei alterează sistemul redox în endoteliu, determinând disbalanţa nutriţiei tisulare [51]. La hiperglicemii severe, glucoza se leagă cu *site*-ul activ al $C_3$ în cascada complementului, dereglând opsonizarea [39]. Diabetul necontrolat se soldează cu dereglări ale numărului şi funcţiei limfocitelor, afectarea funcţiilor polimorfonuclearelor (chemotaxisul, fagocitoza, efectul bactericid, adezivitatea), iar activarea cronică a leucocitelor duce la eliberarea în exces a radicalilor liberi [1,12,20,64,69,84].

În timpul infecţiilor se agravează şi evoluţia diabetului zaharat, explicată prin eliberarea antagoniştilor insulinei. De aceea, diabetul latent devine manifest în timpul infecţiilor severe. Este cert că ameliorarea controlului glicemic îmbunătăţeşte răspunsul imun şi evoluţia pneumoniei (lucru, ce pare mai evident la bolnavii cu tratament insulinic) [54].

***Bibliografie***


1. Alexiewicz K., Kumar D., Smogorzewski M., et al. Polymorphonuclear leukocytes in non-insulin-dependent diabetes mellitus: abnormalities in metabolism and function. Ann Intern Med 1995;123:919-924.
2. Almirall J., Gonzalez C.A., Balanzo X., et al. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. Chest 1999;116(2):375-379.
3. Amberson J.B. Significance of unresolved, organizing or protracted pneumonia. J Mich State Med Soc 1943;42(8):599-603.
4. Arancibia F., Ewig S., Martinez J.A., et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:154-160.
5. Austrian R., Gold J. Pneumococcal bacteremia with especial reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. Ann Intern Med 1964;60:759.
6. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A., et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000;31:347-382.
7. Bartlett J.G., Mundy L. Current concepts: community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1995;333:1618-1624.
8. Botnaru V., Anestiadi Z, Rusu D. Diabetul zaharat - predictorul severităţii în pneumonia comunitară. Arta Medica 2007;2:41-43.
9. Botnaru V. Pneumonia extraspitalicească la adult: recomandări practice. Chişinău 2004, 67 p.

10. Botnaru V., Rusu D., Munteanu O., et al. Pneumonia comunitară - aspecte evolutive radiologice. Buletinul Academiei de Ştiinţe a RM 2007;5(14):79-83.
11. Botnaru V., Rusu D., Munteanu O. et al. Pneumonia comunitară la vârstnic. Anale ştiinţifice Zilele Universităţii, Chişinău 2007;3:171-175.
12. Bouter K.P., Diepersloot R.J., Van-Romunde L.K. et al. Effect of epidemic influenza on ketoacidosis, pneumonia, and death in diabetes mellitus: a hospital register survey of 1976-1979 in The Netherlands. Diabetes Res Clin Pract 1991;12:61-68.
13. Britich Thoracic Society and the Public Health Laboratory Service. Community-acquired pneumonia in adults in UK hospitals in 1982-1983: a survey of aetiology, mortality, prognostic factors and autcome. Q J Med 1987;62:195-220.
14. Bruns A.H.W., Oosterheert J.J., Prokop M., et al. Patterns of resolution of chest radio graph abnormalities in adults hospitalized with severe community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2007;45:983–991.
15. Chen D.K., McGeer A., de Azavedo J.C., et al. Decreased susceptibility of *Strepto coccus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada: Canadian Bacterial Suirveillance Network. N Engl J Med 1999;341:233-239.
16. Conte H.A., Chen Y.T., Mehal W., et al. A prognostic rule for elderly patients admitted with community-acquired pneumonia. Am J Med 1999;106:20-28.
17. Daifuku R., Movahhed H., Fotheringham N., et al. Time to resolution of morbidity : an endpoint for assessing the clinical cure of community-acquired pneumonia. Respir Med 1996;90:587-592.
18. De Roux A., Cavalcanti M., Marcos M.A., et al. Impact of alcohol abuse in the etiology and severity of community-acquired pneumonia. Chest 2006;129:1219–1225.
19. De Roux A., Marcos M.A., Garcia E., et al. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. Chest 2004;125:1343–1351.
20. Delamaire M., Maugendre D., Moreno M., et al. Impaired leukocyte function in diabetic patients. Diabetes 1997;14:29-34.
21. Ellis M.E. Infectious diseases of the respiratory tract. University Press, Cambridge 1998, 605p.
22. El-Solh A.A., Aquilina A.T., Dhillon R.S., et al. Impact of invasive strategy on management on antimicrobial treatment failure in institutionalized older people with severe pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:1038-1043.
23. Ewig S., Ruiz M., Torres A., et al. Pneumonia acquired in the community through drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1835-1842.
24. Falguera M., Piffare R., Martin A., et al. Etiology and outcome of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. Chest 2005;128:3233-3239.
25. Fein A.M., Feinsilver S.H., Niederman M.S. et al. When the pneumonia does not get better. Clin Chest Med 1987;8(3):529-41.
26. Fein A.M., Feinsilver S.H. The approach to nonresolving pneumonia in the elderly. Semin Respire Infect 1993;8:59-72.
27. Feinsilver S.H., Fein A.M., Niederman MS, et al. Utility of fiberoptic bronchoscopy in nonresolving pneumonia. Chest 1990;98(6):1322-1326.

28. Feldman C. Pneumonia in the elderly. Clin Chest Med 1999;20:563-573.
29. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M., et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997;336:243-250.
30. Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A., et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a metaanalysis. JAMA 1996; 275:134-141.
31. Finlay A. McAlister. Mild hyperglycemia worsens outcomes in community-acquired pneumonia. Diabetes Care 2005;28:810-815.
32. Gallagher P.M., Lowe G., Fitzgerald T., et al. Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community-acquired pneumonia. Thorax 2003;58:154-156.
33. Garcia-Vidal C., Fernandez-Sabe N., Carratala J., et al. Early mortality in patients with community-acquired pneumonia: causes and risk factors. Eur Respir J 2008;32:733-739.
34. Gleichman T.K., Leder M.M., Zahn D.W. Major etiological factors producing delayed resolution in pneumonia. Am J Med Sci 1949;218(4):369-373.
35. Halm E.A., Fine M.J., Marrie T.J., et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Implications for practice guide lines. JAMA 1998;279:1452-1457.
36. Halsey P.B., Albaum M.N., Li Y.H., et al. Do pulmonary radiographic findings at presentation predict mortality in patients with community-acquired pneumonia? Arch Intern Med 1996;156:2206.
37. Hansen L.A., Prakash U.B., Colby T.V. Pulmonary complications in diabetes mel litus. MayoClinProc 1989;64(7):791-799.
38. Harper C., Newton P. Clinical aspects of pneumonia in the elderly veteran. J Amer Geriatr Soc 1989;37:559-872.
39. Hostetter M.K. Handdicaps to host deferens: effects of hyperglycemia on $C_3$ and candida albicans. Diabetes 1990;39:271-275.
40. Israel H.L., Weiss W., Eisenberg G.M., et al. Delayed resolution of pneumonias. Med Clin North Am 1956;40:1291-1303.
41. Jacobs JA, De Brauwer EI, Ramsay G, et al. Detection of non-infectious conditions mimicking pneumonia in the intensive care setting: usefulness of bronchoalveolar fluid cytology. Respir Med 1999;93:571-578.
42. Janssens J.P., Gauthey L., Herrmann F., et al. Community-acquired pneumonia in the older patients. J Am Geriatric Soc 1996;44:539-544.
43. Jay S.J., Johanson W.G., Pierce A.K. The radiographic resolution of *Streptococ cus pneumoniae* pneumonia. Clinical features and differential diagnosis. Chest 1992;102:715-719.
44. Johnson J.L. Slowly resolving and nonresolving pneumonia: questions to ask when response is delayed. Postgrad Med 2000;108(6):115-122.
45. Joshi N., Caputo G., Weitekamp M et al. Infections in patients with diabetes mellitus. N Engl J Med 1999;341:1906-1912.
46. Kaplan V., Angus D.C., Griffin MF, et al. Hospitalized community-acquired pneu monia in the elderly. Age and sex-related patterns of care and outcome in the United States. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:766-772.

47. Kauppinen M.T., Saikku P., Kujala P., et al. Clinical picture of *Chlamydia pneu moniae* requiring hospital treatment: a comparision between chlamydial and pneu mococal pneumonia. Thorax 1996;51:185-189.
48. Kelley M.A., Weber D.J., Gilligan P., et al. Breakthrough pneumococcal bactere mia in patients being treated with azithromycin and clarithromycin. Clin Infect Dis 2000;31:1008-1011.
49. Kirtland S.H., Winterbauer R.H. Slowly resolving, chronic and recurrent pneumonia. Clin Chest Med 1991;12:303-318.
50. Koivuala I., Sten M., Makela P.H. Risk factors for pneumonia in the elderly. Am J Med 1994;96:313-20.
51. Koziel H., Koziel M.J. Pulmonary complications of diabetes mellitus: pneumonia. Infect Dis Clin North Am 1995;9:65-96.
52. Kuru T., Lynch J.P. Nonresolving or slowly resolving pneumonia. Clin Chest Med 1999;20:623-651.
53. La Force F.M., Mullane J.F., Boehme R.F., et al: The effect of pulmonary edema on antibacterial defense of the lung. J Lab Clinic Med 1973;82:634-647.
54. Leibovici L., Yehtzkelli Y., Porter A., et al. Influence of diabetes mellitus and gly cemic control on the characteristics and outcome of common infections. Diabet Med 1996;13:457-463.
55. Leroy O., Santre C., Beuscart H., et al. A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. Intensive Care Med 1995;21:24-31.
56. Lim W.S., Macfarlane J.T. Defining prognostic factors in the elderly with com munity-acquired pneumonia: a case controlled study of patients aged ≥75 yrs. Eur Respir J 2001;17:200-205.
57. Lim W.S., Van der Eerden M.M., Laing R., et al. Defining community acquired pneu monia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax 2003;58:377-382.
58. Lorenz E., Mira J.P., Frees K.L., et al. Relevance of mutations in the $TLR_4$ receptor in patients with Gram-negative septic shock. Arch Intern Med 2002;162:1028-1032.
59. Macfarlane J., Boswell T., Douglas G., et al. British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults admitted to hospital. Thorax 2001;56 (suppl 4).
60. Macfarlane J., Rose D. Radiographic features of staphylococcal pneumonia in adults and children. Thorax 1996;51:539–40.
61. Macfarlane J.T., Miller A.C., Roderick Smith W.H., et al. Comparative radiographic features of community acquired Legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia, and psittacosis. Thorax 1984;39(1):28-33.
62. Mandell L.A., Bartlett J.G., Dowell S.F., et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis 2003;37:1405-1433.
63. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A., et al. IDSA/ATS consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2007;44 (suppl):527-572.

64. Marhoffer W., Stein M., Maeser E., et al. Impairment of polymorphonuclear leu kocyte function and metabolic control of diabetes. Diabetes Care 1992;15:256-260.
65. Marrie T.J., Durant H., Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospi talization: a 5 year prospective study. Rev Infect Dis 1989;11:586.
66. Marrie T.J., Wu L.L. Factors influencing in-hospital mortality in community-acquired pneumonia. A prospective study of patients not initially admitted to the ICU. Chest 2005;127:1260-1270.
67. Marrie T.J. Pneumonia in the elderly. Curr Opin Pulm Med 1996;2:192-197.
68. Martson B.J., Plouffe J.F., File T.M. Jr, et al. Incidence of community-acquired pneu monia requiring hospitalization: results of a population-based active surveillance study in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incindece Study Group. Arch Intern Med 1997; 157:1709-1718.
69. Mcmahon M.M., Bistrian B.R. Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. Infect Dis Clin North Am 1995;9:1-9.
70. Meehan T.P., Fine M.J., Krumholz H.M., et al. Quality of care, process and outcomes in elderly patients with pneumonia. JAMA 1997;278:2080-2084.
71. Menendez R., Torres A. Treatment failure in community-acquired pneumonia. Chest 2007;132:1348-1355.
72. Metlay J.P., Schulz R., Li Y.H., et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 1997;157:1453-1459.
73. Meyer K.C. Aging. Proc Am Thorac Soc 2005;2:433-439.
74. Micek S.T., Dunne M., Kollef M.H. Pleuropulmonary complications of Panton-Valentine leukocidin-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphy lococcus aureus*: importance of treatment with antimicrobials inhibiting exotoxin production. Chest 2005;128:2732-2738.
75. Mittl R.L. Jr, Schwab R.J., Duchin J.S., et al. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:630.
76. Mortensen E., Coley C., Singer D., et al. Causes of death for patients with com munity acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team Cohort Study. Arch Intern Med 2002;162:1059-1064.
77. Muder R.R., Yu V.L., Parry M.F. The radiologic manifestations of *Legionella* pneu monia. Semin Respir Infect 1987;2:242-254.
78. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2004 with chartbook on trends in the health of Americans [Internet]. Hyattsville, MD 2004. Available from http://www.edc.gov
79. Niederman M.S., Bass J.B. Jr, Campbell G.D., et al. American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumo nia: diagnosis, assessment of severity and initial antimicrobial therapy. Am Rev Resp Dis 1993;148:1418-1426.
80. Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A., et al. American Thoracic Society. Guide lines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity and initial antimicrobial therapy, prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1730-1754.

81. Niederman M.S. Gram negative colonization of the respiratory tract: patogenesis and clinical consequences. Sem Resp Infect 1990;5:173-184.
82. Nuorti J.C., Farley M.M., Harrison L.H., et al. Cigarette smoking and invasive pneu mococcal disease. N Eng J Med 2000;342:681-689.
83. Ortqvist A., Kalin M., Lejdeborn L., et al. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy and protected brush culture in patients with community-acquired pneumonia. Chest 1990;97:576-582.
84. Pozzilli P., Leslie R. Infections and diabetes: mechanism and prospects for preven tion. Diabet Med 1994;11:935-941.
85. Quasney M.W., Waterer G.W., Dahmer M.K., et al. Association between surfactant protein B+1580 polymorphism and the risk of respiratory failure in adults with community-acquired pneumonia. Crit Care Med 2004;32:1115-1119.
86. Reloo J., Rodriguez R., Jubert P., Alvarez B. Severe community-acquired pneumonia in the elderly: epidemiology and prognosis. Clin Infect Dis 1996;23:723-728.
87. Restrepo M.I., Mortensen E.M., Pugh J.A., et al. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. Eur Respir J 2006;28:346-351.
88. Riquelme R., Torres A., El Ebiary M., et al. Community-acquired pneumonia in the el derly. Clinical and nutritional aspects. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:1908-1914.
89. Rome L., Murali G., Lippmann M. Nonresolving pneumonia and mimics of pneu monia. Med Clin North Amer 2001;85:1511-30.
90. Roson B., Carratala J., Fernandez-Sabe N., et al. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 2004;164:502-508.
91. Roy S., Knox K., Segal S., et al. MBL genotype and risk of invasive pneumococcal disease: a case-control study. Lancet 2002;359:1569-1573.
92. Ruiz M., Ewig S., Marcos M.A., et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:397-405.
93. Schaaf B.M., Boehmke F., Esnaashari H., et al. Pneumococcal septic shock is asso ciated with the interleukin-10-1082 gene promoter polymorphism. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:476-480.
94. Schluter B., Raufhake C., Erren M., et al. Effect of the interleukin-6 promoter polymor phism (-174 G/C) on the incidence and outcome of sepsis. Crit Care Med 2002;30:32-37.
95. Segado S.A., Lypez G.C., Granda M.I., et al. Infections pathology in diabetic patients cared for in emergency departament. An Med Interna 1999;16(1):3-7.
96. Silwer H., Oscarsson P.N. Incidence and coincidence of diabetes mellitus and pul monary tuberculosis in Swedish county. Acta Med Scand Suhhl 1958;335:1-48.
97. Torres A., Dorca J., Zalacain R., et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1456-1461.

98. Torres A., Serra-Batlles J., Ferrer A. et al. Severe community-acquired pneumonia: epidemiology and prognosis factors. Am Rev Respir Dis 1991;114:312-328.
99. Venkatesan P.J., Gladman J.T., Macfarlane D., et al. A hospital study of community-acquired pneumonia in the elderly. Thorax 1990;45:254-258.
100. Waterer G.W., Quasney M.W., Cantor R.M, et al. Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumonia have different TNF polymorphism as sociations. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1599-1604.
101. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., et al ERS Tasc Force in collaboration with ESC MID: Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur Respir J 2005; 26:1138-1180.
102. Woodhead M.A., Macfarlane J.T., McCracken J.S., et al. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. Lancet 1987,1(8534):671-674.
103. Zalacain R., Torres A., Celis R., et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study. Eur Respir J 2003;21:294-302.
104. Дворецкий Л.И. Пневмонии. Диагностика, лечение, геронтологические аспекты. Рус. мед. журнал 1996;4(11):684-94.
105. Кахновский И., Голубятникова Г., Махнач Г. Неспецифические заболевания легких у больных с сахарным диабетом. Врач 1997:8;22-24.
106. Чучалин А.Г., Синопальников А.И. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. Москва, 2005, 198 с.

Capitolul X

# COMPLICAŢIILE PNEUMONIEI

Complicaţii ale pneumoniei comunitare pot fi pleurezia (aseptică), empiemul pleural, abcedarea, insuficienţa respiratorie acută, sindromul de detresă respiratorie acută, sepsisul sever, inclusiv şocul septic, bacteriemia secundară, septicemia, focarele de diseminare hematogenă (pericardita, miocardita, endocardita septică, artrita septică, meningita *etc.*), rezoluţia întârziată, organizarea pneumoniei, suprainfecţia, insuficienţa cardiacă acută, glomerulonefrita *etc.* Sunt recunoscute şi un şir de complicaţii rarisime - dilataţia gastrică acută, ileusul paralitic.

Epanşamentele pleurale, după timpul de apariţie în cursul pneumoniei, pot fi clasificate în pleurezii parapneumonice (decurg paralel cu pneumonia) şi metapneumonice (urmează pneumoniei).

*Epanşamentul pleural* complică evoluţia pneumoniei comunitare bacteriene în circa 30% cazuri (cu predilecţie în cazurile cu tratament antibacterian întârziat) şi poate fi cauza persistenţei febrei (în pofida antibioterapiei adecvate). Pleurezia serofibrinoasă este observată mai des în pneumoniile streptococice şi stafilococice: la 20-50% dintre pacienţii cu pneumonii prin *S.pneumoniae*, în circa 80% pneumonii cu streptococi β-hemolitici de grup A (în acest caz pleurezia este hemoragică sau fibrino-purulentă). Apare după câteva zile de evoluţie a pneumoniei şi este sugerată de reapariţia sau persistenţa subfebrilităţii, durerilor toracice şi tusei. Obiectiv se prezintă prin manifestări de colecţie lichidiana pleurală (freamăt vocal diminuat/ abolit, matitate, murmur vezicular abolit, suflu pleuretic), în paralel cu un sindrom de condensare pulmonară, care este inconstant.

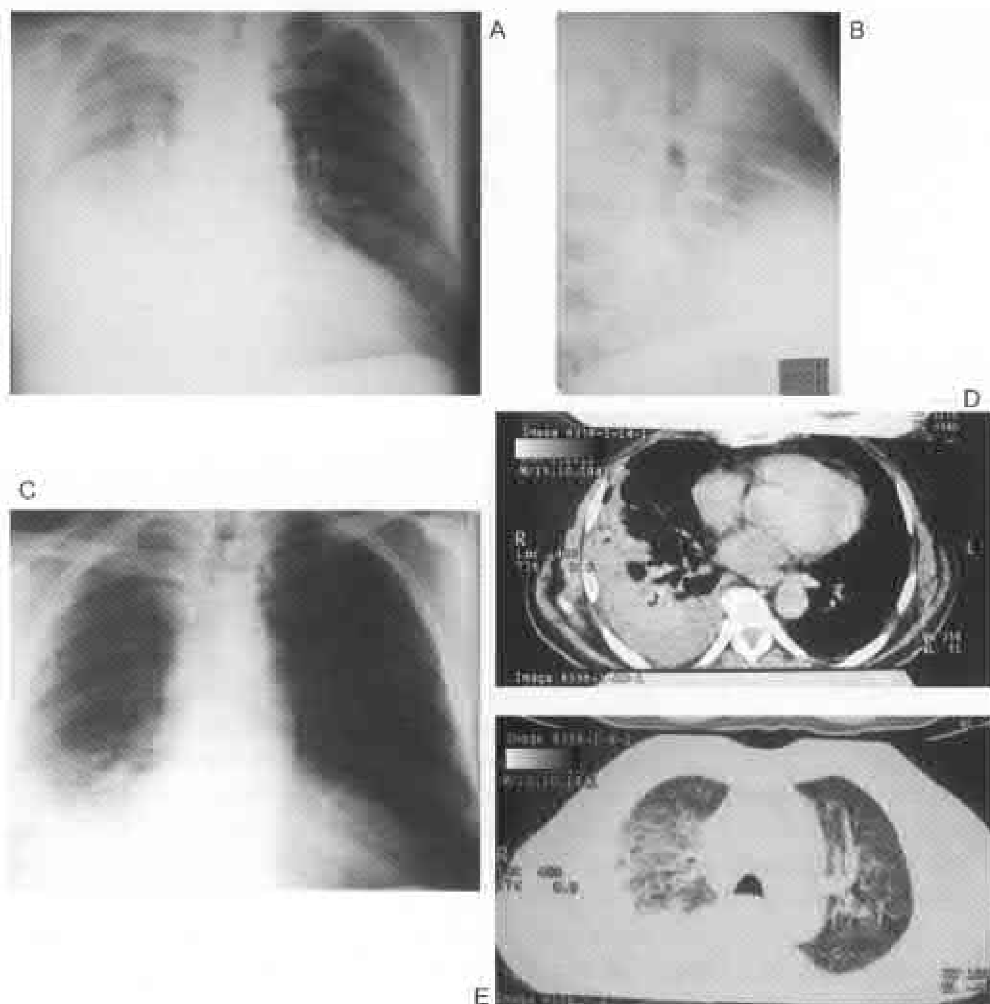



*Figura 10.1*
Pleurezie parapneumonică pe dreapta.
Radiografia toracică în incidențele PA și laterală dreaptă (A, B) prezintă opacitatea determinată de epanșamentul pleural, care ajunge până la coasta a III-a.
C - aspectul radiologic după toracenteză cu evacuarea lichidului pleural. În câmpul pulmonar inferior drept opacitate neomogenă. Sinusul costodiafragmal opacifiat.
CT pulmonară în fereastra mediastinală (D) și fereastra pulmonară (E) confirmă prezența lichidului pleural, compresia pulmonului drept și infiltrația pulmonară.

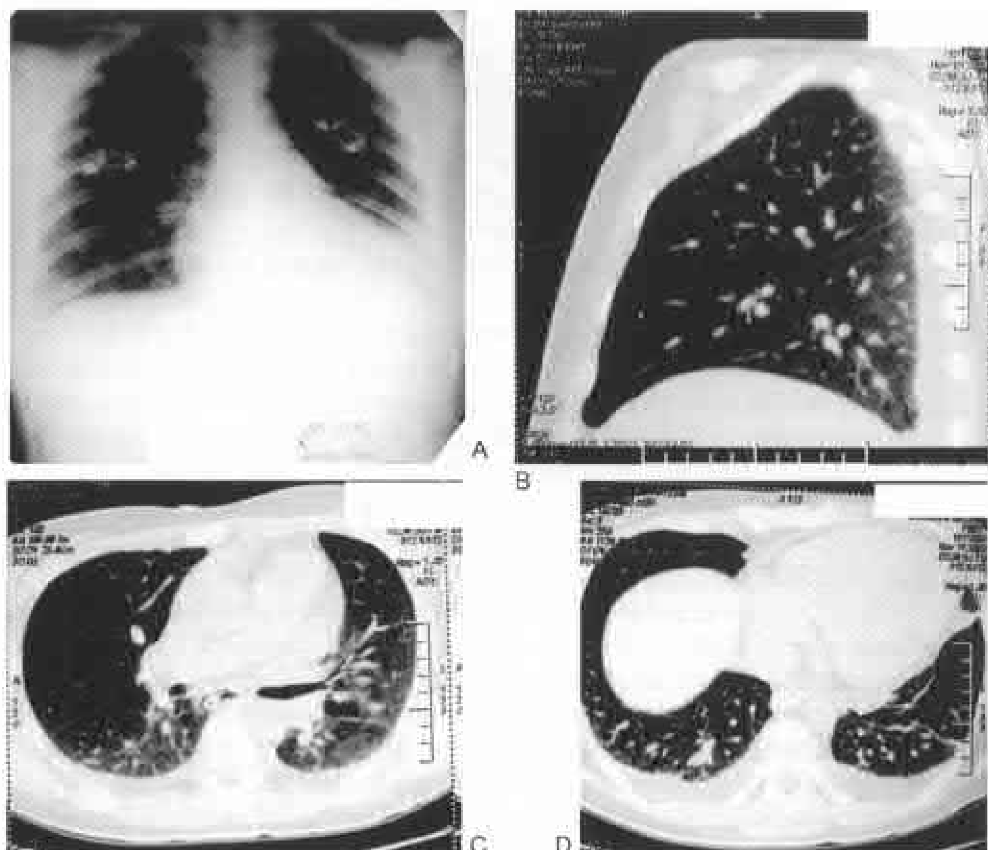



*Figura 10.2*
Pleurezie bilaterală metapneumonică la o pacientă cu pneumonie comunitară bilaterală lobi inferiori de etiologie micoplasmică.
A - radiografia cutiei toracice (incidența AP) la a 14-a zi de tratament antibacterian prezintă opacități omogene, intensitate costală în câmpurile pulmonare inferioare bilateral cu obliterarea sinusurilor costodiafragmale; opacități metalice câmpurile pulmonare superioare produse de electrozi.
B, C, D - HRCT pulmonară efectuată la a 16-a zi a permis identificarea colecțiilor lichidiene bilateral și lipsa infiltrațiilor pulmonare suspectate la radiografie.

Pneumoniile virale pot prezenta revărsate pleurale mici fără semne clinice, care se evidențiază ecografic sau radiologic prin colecții mici în sinusurile costodiafragmale sau la nivelul scizurilor interlobare. Cantitatea de lichid fiind mică sau moderată, se absoarbe spontan în 1-2 săptămâni, sub tratament antiinflamator în paralel cu tratamentul antibacterian al pneumoniei. Dacă înălțimea lichidului la laterogramă depășește 1 *cm*, este indicată toracenteza (pe lângă importanța diagnostică, toracenteza cu evacuarea lichidului are rol de profilaxie a empiemului). Testele standard ale examenului lichidului pleural trebuie să includă evaluarea pH, LDH, numărului leucocitelor, frotiul prin colorație după Gram și pentru BAAR (Ziehl-Neelsen), însămânțarea la flora aerobă, anaerobă și la micobacterii.

În pleureziile serofibrinoase lichidul pleural este serofibrinos, aseptic, serocitrin, uneori tulbure (reacție de hipersensibilitate) cu pH ≥ 7,30. Celularitatea numără până la 30 000 */ml*, cu număr mare de neutrofile polimorfonucleare intacte, spre deosebire de empiemul pleural, în care neutrofilele sunt alterate. Exsudatul din pneumoniile virale și micoplasmice este un exsudat limfocitar. Microscopic și în culturile din lichidul pleural nu se determină bacterii. Prezența germenilor microbieni sau lichidul purulent denotă empiemul pleural (pleurezie purulentă).

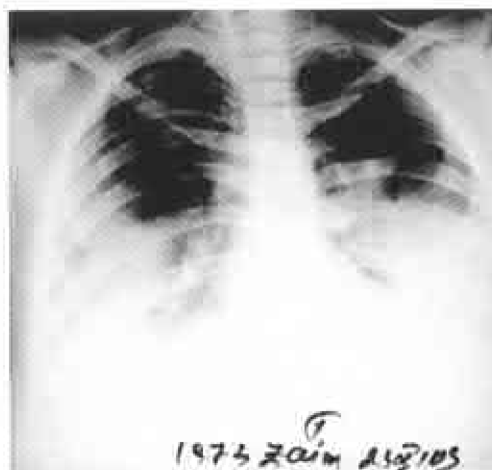
Pleureziile bilaterale se asociază cu evoluția trenantă și riscul sporit de mortalitate din PC la vârstnici.

*Pneumotoracele* nu este o complicație obișnuită a pneumoniilor comunitare. Complică mai frecvent evoluția pneumoniilor stafilococice (prin ruptura de pneumatocele) sau pneumoniile cu Gram negativi, complicate cu abcedare. Uneori pneumotoracele este o complicație a SDRA la pacienții sub ventilație mecanică. Nu neapărat este sugestiv pentru prognosticul nefavorabil. Pneumotoracele minor se resoarbe spontan, pe când cele masive și tensionate (în pneumoniile întinse, severe, de exemplu, cea prin *Klebsiella*, complicate cu pneumotorace) necesită drenare de urgență, hipoxia creată fiind prost tolerată de pacienții cu stare generală deja foarte gravă.

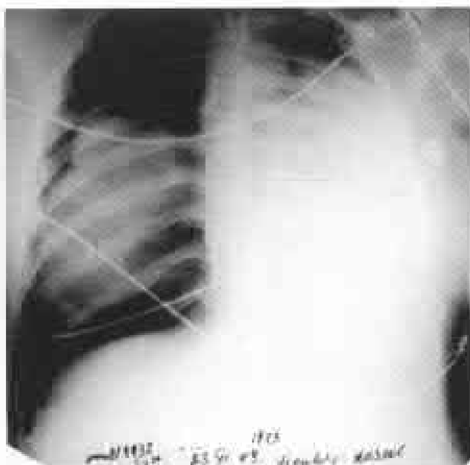
*Atelectazia* apare în consecința obstrucției bronșice prin dopuri de mucus, ce nu pot fi evacuate prin tuse (de exemplu, în pneumonia prin *K.pneumoniae* sputa vâscoasă, gelatinoasă obturează lumenul bronhiilor mari). Dar mai frecvent este determinată de obstrucția prin tumoră sau corp străin. Este o complicație rară, dar trebuie suspectată în cazul când persistă febra, dispneea, în lipsa raspunsului la tratament și a rezoluției radiologice. Radiologic se prezintă prin opacifiere de intensitate medie sau mare, mai frecvent omogenă, cu reducerea volumului teritoriului pulmonar afectat, însoțită de deplasarea scizurilor, mediastinului și traheii spre atelectazie. Bronhoscopia este obligatorie.

*Bacteremia* pneumococică este înregistrată în 25-30% pneumonii, mai frecvent în pneumoniile cu evoluție gravă. Este un predictor al mortalității înalte printre pacienții vârstnici (indicele letalității atinge 60%). Formele fulminante de infecții invazive pneumococice, ca regulă, se dezvoltă la pacienții asplenici, astfel meningita, osteomielita, artrita apar până în 10% cazuri.

*Meningita* pneumococică constituie aproximativ 20% din meningitele bacteriene. Dintre pacienții cu meningită 25% concomitent suportă și pneumonie franc lobară. De regulă, pacienții prezintă dezorientare, confuzie, somnolență și semne clasice ale meningitei (cefalee, fotofobie, redoarea cefii, grețuri, vome). Meningita pneumococică are un risc sporit de deces și de sechele neurologice importante comparativ cu meningitele de altă etiologie (*Haemophilus influenzae* sau *Neisseria meningitidis*). În pofida posibilităților mari de antibioterapie, mortalitatea rămâne înaltă, iar printre pacienții supraviețuitori circa 50% rămân cu surditate de diferit grad, au dificultăți mintale sau intelectuale. De aceea, orice suspecție de afectare meningeală impune necesitatea unei puncții rahidiene cu examinarea microscopică și microbiologică a lichidului cefalorahidian. Indicele letalității constituie 30%, sporind la vârstnici - până la 80%.



A



B

*Figura 10.3*
Pneumonie bilaterală cu virusul gripal A $H_1N_1$ complicată cu SDRA (A) la a 7-a zi de boală, iar peste 8 ore complicată cu pneumotorace pe dreapta (B).

*Afectarea neurologică*, mai mult sau mai puțin exprimată, apare practic în evoluția tuturor pneumoniilor. Complicațiile neurologice (meningoencefalita, ataxia cerebeloasă, edemul papilar, hemiplegia, coma, neuropatiile periferice) par să fie cele mai severe complicații extrapulmonare și ale infecției cu *Mycoplasma pneumoniae*. Meningita stafilococică poate decurge cu sau fără abcese cerebrale și se întâlnește mai rar.

*Tulburările psihice*, traduse prin confuzie sau delir, sunt manifestări specifice la pacienții de vârstă înaintată, la tarați sau alcoolici.

*Pericardita* purulentă apare mai ales în pneumoniile lobare stângi (extensia pneumoniei prin contiguitate). În era pre-antibiotică *S.pneumoniae* a fost cel mai frecvent germene responsabil de pericardite purulente la copii, dar la momentul actual pericarditele pneumococice se întâlnesc foarte rar și, practic, doar la adulți. Clinic este suspectată la pacienții ce acuză durere retrosternală însoțită de sindromul pericardic caracteristic (frecătură pericardică auscultativ, mărirea limitelor matității cardiace) și confirmată ultrasonografic, electrocardiografic și/sau radiologic. Tamponada cardiacă este rară. Tratamentul este practic similar cu cel al empiemului: antibioterapie și drenarea cavității pericardice. Pericardita mai poate fi întâlnită în pneumoniile cu *K.pneumoniae*, în pneumoniile atipice (afectarea cordului uneori fiind mai importantă decât cea pulmonară) și în cadrul pneumoniilor gripale (mai des la pacienții cu afectare preexistentă a cordului).

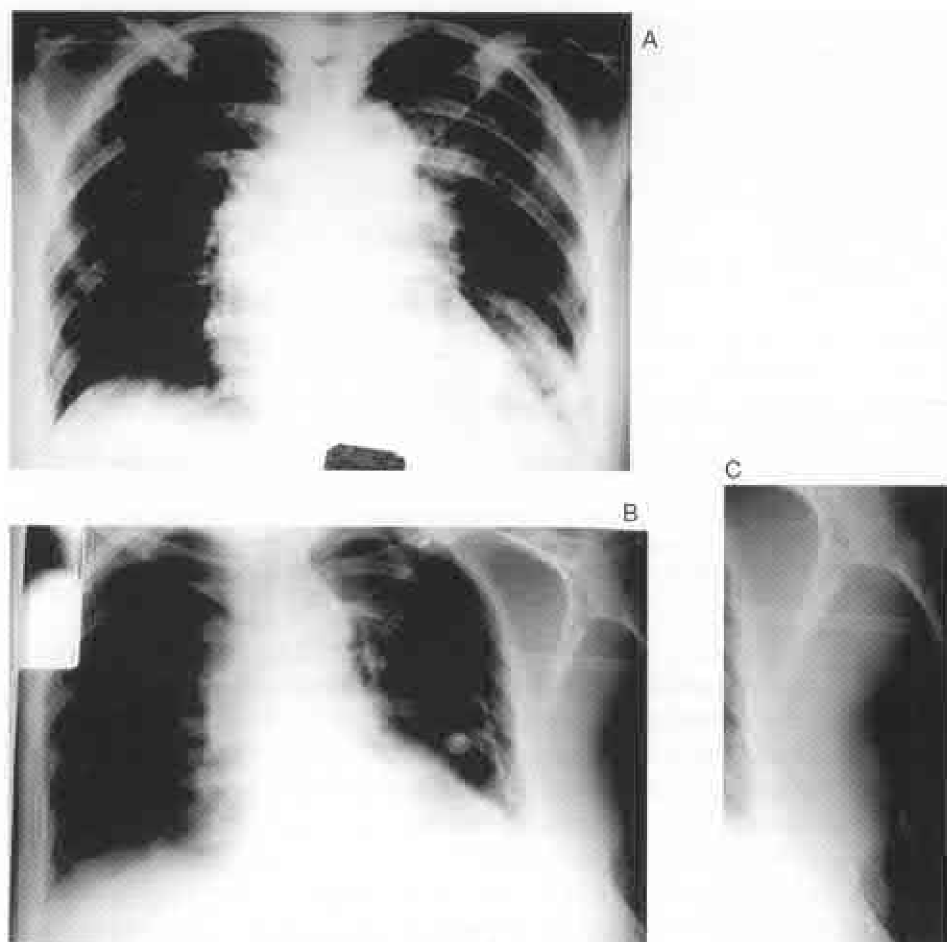



*Figura 10.4*
Pneumonie comunitară lob inferior pe stânga la o pacientă cu BPCO, etilism cronic și traumatism toracic recent (fracturi costale) complicată cu empiem pleural (A); la 2 zile apare piopneumotoracele pe stânga (B) cu emfizemul subcutanat (C).

*Miocardita* cel mai frecvent apare în pneumoniile atipice și cele gripale. Manifestările clinice depind de starea preexistentă a cordului și, din fericire, sunt reversibile.

*Endocardita* mai des complică evoluția pneumoniilor pneumococice sau stafilococice, dar în ultimii ani tot mai des este raportată și în cadrul pneumoniilor atipice. Endocardul este infectat în timpul unui episod de bacteriemie; astfel pot fi infectate atât valvele artificiale, cât și cele native (mai des valva aortică și valva mitrală). Endocardita poate surveni concomitent cu pneumonia sau apare în câteva săptămâni după pneumonie. Manifestările clinice sunt tipice și includ sindromul de impregnare

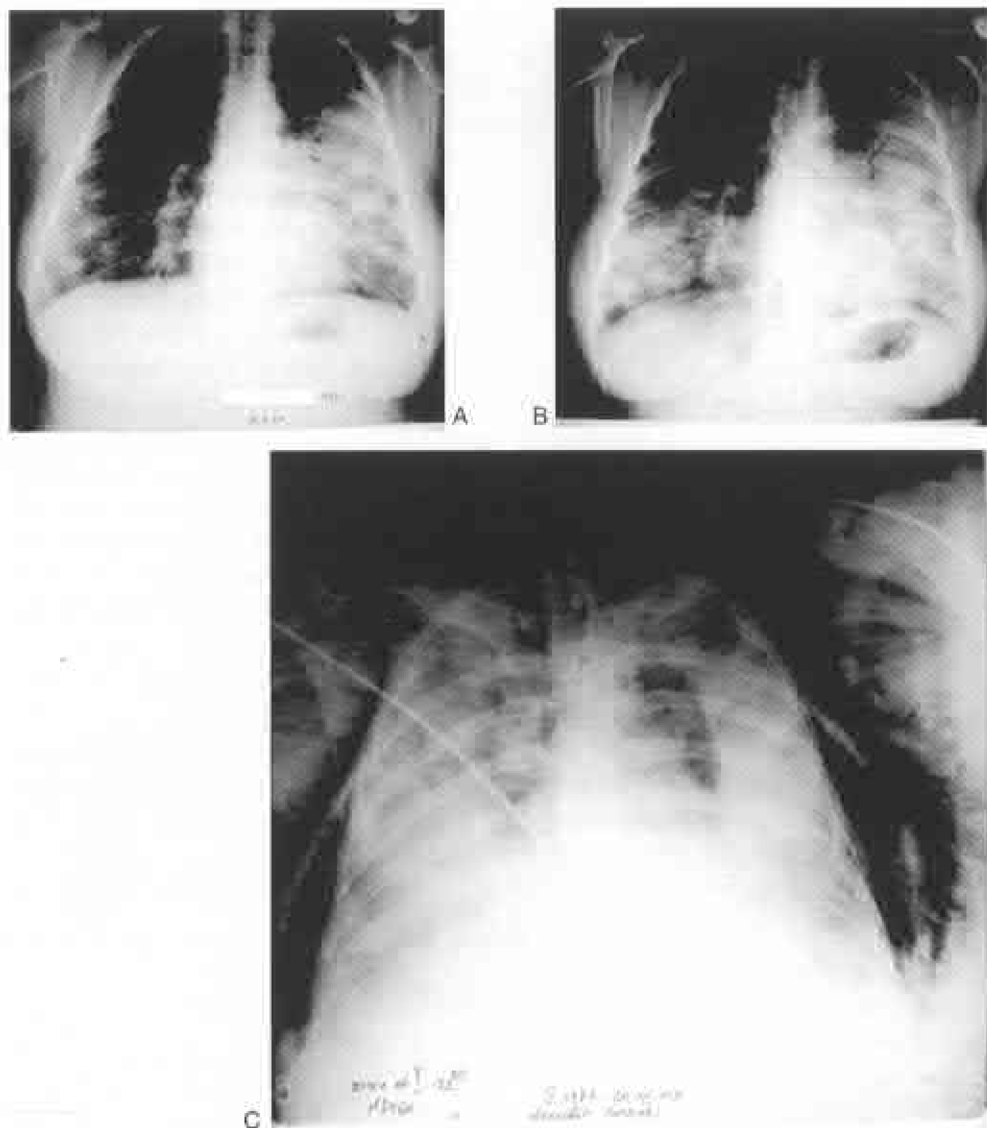


*Figura 10.5*
Pneumonie asociată virusului gripal A $H_1N_1$, evoluţie severă complicată cu SDRA, pneumotorace bilateral, pneumomediastin şi emfizem subcutanat la o pacientă de 32 ani.

infecţioasă, semnele auscultative (accentuarea suflurilor cardiace sau apariţia suflurilor noi) şi, uneori, apar manifestări embolice sistemice. Diagnosticul etiologic poate fi confirmat prin hemoculturi pozitive (endocardita bacteriană) sau teste serologice, iar afectarea cordului este obiectivizată prin examenul ecografic.

Un şir de complicaţii ale pneumoniilor survin în cadrul *sindromului de inflamaţie sistemică* (SIRS) şi a *sindromului de disfuncţie multiorganică* (MODS) sau în rezultatul reacţiilor autoimune, în special în pneumoniile prin atipici.

*Hepatita toxică* poate complica pneumonia pneumococică severă şi se manifestă clinic prin subictericitate, semne biologice de colestază şi citoliză. Afectarea hepatică este tranzitorie, spre deosebire de hepatitele, ce complică pneumoniile cu legionele (care pot avea o evoluţie de la moderată până la severă cu un sfârşit letal).

*Glomerulonefrita.* Glomerulonefrita poststreptococică apare rar (mai des la copii) şi se manifestă prin sindromul nefritic. Glomerulonefrita evoluează concomitent cu pneumonia pneumococică şi se vindecă complet. În infecţiile cu atipici (în special micoplasme, clamidii) evoluţia glomerulonefritei poate fi cronică, cu sindrom nefrotic.

*Insuficienţa renală acută* mai des este o manifestare a şocului septic, care poate complica evoluţia pneumoniilor atât prin Gram pozitivi, cât şi prin Gram negativi.

*Insuficienţa cardiacă acută* este complicaţia pneumoniilor severe (bacteriene şi virale), de cele mai multe ori suprapusă pe un substrat patologic preexistent (de exemplu, boala coronariană) şi este rezultatul deshidratării şi afectării toxice sau hipoxice a miocardului. Clinic se prezintă cu hipotensiune/colaps, stare generală alterată. Răspunde pozitiv la măsurile de rehidratare, administrarea de vasopresoare şi/sau corticosteroizi parenteral.

*Colapsul circulator* în cadrul unei pneumonii sugerează sepsisul sever, de regulă, de o altă etiologie decât pneumococică (de obicei cu Gram negativi).

*Atingeri articulare.* Artrita septică poate complica pneumoniile bacteriene complicate cu bacteriemie. Artralgiile şi poliartrita (de rând cu alte complicaţii extra-pulmonare descrise la capitolul pneumoniilor prin atipici) sunt descrise relativ frecvent la pacienţii cu pneumonii prin micoplasme, clamidii şi legionele.

*Tromboflebita* venelor periferice este frecventă în infecţiile cu *C.burnetii* şi poate fi substrat pentru trombembolismul pulmonar.

## SUPURAŢIILE PLEUROPULMONARE

Tradiţional se disting două forme principale de supuraţie pulmonară: *abcesul pulmonar* şi *pneumonia distructivă* (necrotizată, abcedată). În legatură cu trăsăturile comune în patogenie, există o suprapunere între pneumonia prin aspiraţie, abcesul pulmonar, gangrena pulmonară şi pneumonia necrozată. Fiecare din aceste forme poate conduce la empiemul pleural (supuraţie pleuropulmonară) sau coexista cu el.

Este important faptul, că în marea lor majoritate abcesul pulmonar şi pneumonia necrozantă nu sunt neapărat o complicaţie a bolii sau o dovadă a ineficienţei terapeutice, ci o evoluţie comună, o modalitate evolutivă a infecţiei pulmonare (de exemplu, în pneumoniile cu stafilococ, anaerobi, klebsielă, pseudomonas).

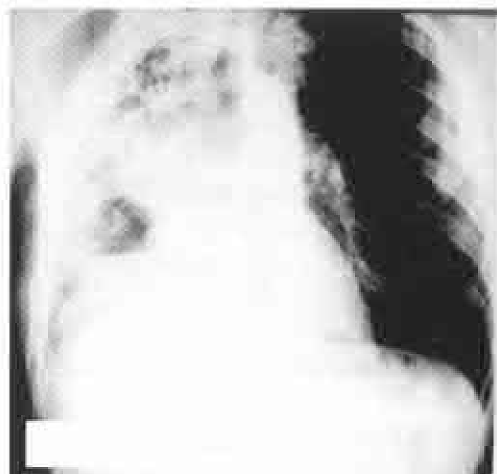



*Figura 10.6*
Pneumonie abcedată lobul superior pe dreapta, abces pulmonar lobul mediu pe dreapta, empiem pleural la un pacient de 59 ani cu etilism cronic și inițiere tardivă a tratamentului antibacterian. (Colecția dr. Rusu S.)

***Abcesul pulmonar*** reprezintă un focar circumscris (rareori mai multe focare) de inflamație supurativă cu evoluție spre necroză și excavare, manifestat clinic prin bronhoree purulentă (deseori fetidă), produs de alți germeni decât micobacteria tuberculozei.

***Pneumonia abcedată*** are ca substrat același proces infecțios supurativ și se caracterizează prin formarea mai multor excavații, de obicei mici (abcese multiple mici, cu diametrul sub 2 *cm*) limitate într-un câmp de pneumonie.

Pneumonia necrozată în forma cea mai pronunțată realizează gangrena pulmonară. Astfel *gangrena pulmonară* este o supurație pulmonară difuză neapărat cu germeni anaerobi, caracterizată prin leziuni necrotice sfacelare multicentrice, procesul fiind lipsit de tendința la delimitare reacțională a focarului inițial inflamator. Este manifestată clinic prin evoluție acută sau supraacută și letalitate crescută a bolii, prin fetiditate intensă, de tip putrid a sputei (determinată de agenții patogeni anaerobi).

La baza abcesului pulmonar și pneumoniei abcedate cel mai des se află aspirația din căile respiratorii superioare.

***Pneumonia prin aspirație***, de obicei, apare la pacienții imunocompromiși cu factori de risc pentru aspirație (boli neurologice, micșorarea activității mucociliare, reflux gastro-esofagian, micșorarea activității motorii esofagiene, disfagii) și stări, care condiționează nivelul orofaringian bacterian crescut (boli ale periodontului, gingivite, xerostomie, infecții faringiene). Pneumonia prin aspirație netratată progresează rapid

către necrotizare, deoarece bacteriile anaerobe, de obicei, provoacă infecții necrozante. Astfel că inițial pneumonia necrozată se prezintă ca o pneumonie obișnuită, dar cu un tablou clinic grav cu atingere plurilobară.

Cel mai frecvent responsabili de apariția abcesului pulmonar și a pneumoniei necrotizate sunt germenii anaerobi - *Bacteroides* spp. (*Bacteroides melaninogenicus, Bacteroides intermedius* și rar *B.fragilis*), *Fusobacterium nucleatum, Peptostreptococcus* spp. *etc.* Anaerobii deseori sunt în asociere cu enterobacteriile Gram negative (în rezultatul aspirației conținutului orofaringian). Mai rar sunt implicați *S.aureus*, streptococii și *H.influenzae*.

Formarea și evoluția abcesului parcurge câteva *etape clinice*.

Elementul patogenetic esențial este inflamația parenchimului pulmonar, adică *pneumonia*. Astfel că la această etapă abcesul nu se deosebește nici clinic de manifestările pneumoniei: febră și sindrom de impregnare infecțioasă, tuse și dureri pleurale, iar la examenul obiectiv și radiologic - prezența focarului de infiltrație.

Următoarea etapă a evoluției este *pneumonia necrotizantă*. La manifestările clinice ale pneumoniei se mai asociază expectorația de spută fetidă, formarea microabceselor (sub 1 *cm* în diametru). Evoluția spre necroză a pneumoniei este tradusă radiologic de una sau mai multe zone de hipertransparență. Însă, la această etapă cavitățile mici pot să nu fie vizualizate la radiografia toracică. Tomografia computerizată permite vizualizarea lor și aprecierea întinderii leziunii parenchimatoase și/sau eventuala extindere spre pleură.

După faza de pneumonie necrotizată urmează faza formării *abcesului propriu-zis*. Clinic se va traduce prin febră cu impregnare infecțioasă marcată cu anorexie, scădere ponderală și, posibil, cu anemie, dureri pleurale și expectorație abundentă de spută putridă. Stabilirea diagnosticului se face în baza vizualizării cavității (sau cavităților) cu pereții groși și diametrul ce depășește 2 *cm*.

Aflarea cavității în apropierea pleurei poate conduce la drenarea ei în cavitatea pleurală cu formarea empiemului pleural (*figura 10.6*). Alte complicații ale supurațiilor pulmonare sunt răspândirea infecției (de exemplu abcesul cerebral), hemoragia pulmonară (*figura 10.8*), bronșiectaziile (*figura 10.9*), fistula bronhopleurală, pneumotoracele, piopneumotoracele, șocul septic și complicațiile mai tardive - cavitățile reziduale (*figura 10.7*), cronicizarea, sechelele postinflamatorii.

Examenul bacteriologic al sputei nu este util pentru confirmarea etiologiei pneumoniei necrotizate și a abcesului, datorită contaminării orofaringiene cu floră anaerobă a specimenului. Bacterioscopia sputei contribuie doar la diagnosticul diferențial cu alte infecții, care decurg cu distrucții pulmonare - tuberculoza pulmonară. Frecvența hemoculturilor pozitive la pacienții cu abces este foarte mică, sub 3%, fapt determinat de dificultățile de cultivare a anaerobilor. Obținerea materialului transtoracic sau transbronșic este asociată întotdeauna cu riscul complicațiilor și dificultăți tehnice de realizare.

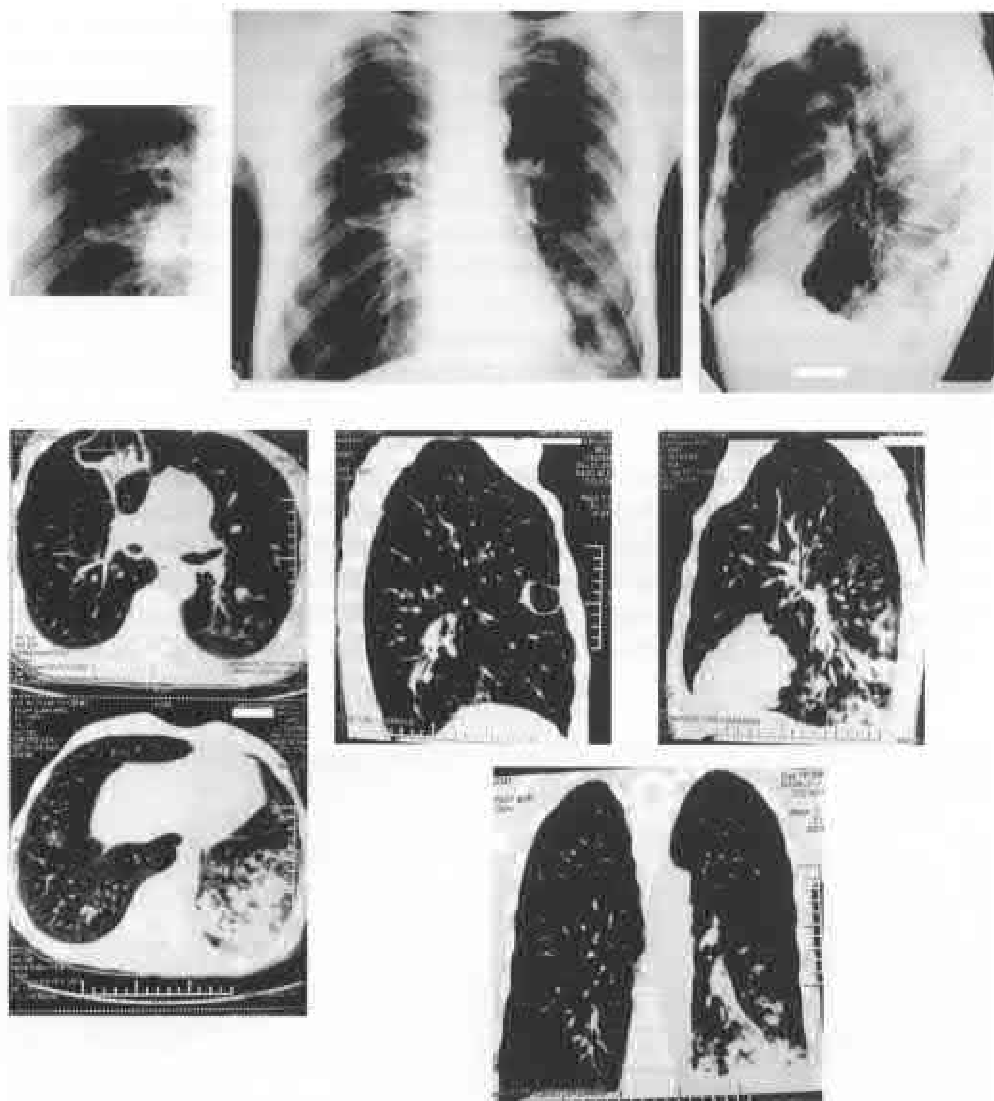


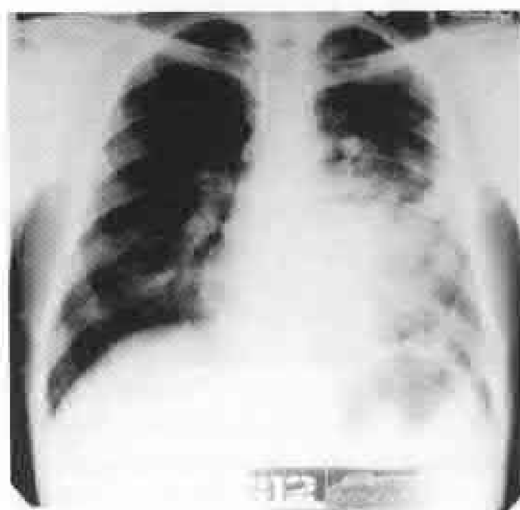
*Figura 10.7*
Cavitate restantă (abces pulmonar cronic) în segmentul 5 pe dreapta; pneumonie necrotizată în lobul inferior pe stânga.

Prin urmare, antibioterapia este inițiată după principii empirice.

Tradițional antibioterapia se iniția cu penicilină G, administrată în doze mari (12-20 *mln U/zi*, în 6-8 prize) intravenos până la atingerea stabilității clinice, ulterior cu trecerea la tratamentul *per os* cu amoxicilină 0,5-1 *g* de 3 ori în zi. Acest regim (deseori în combinație cu metronidazol, 0,5-1,0 *g* de 2-3 ori/zi) este considerat standard și în continuare. Pe de altă parte, circa 15-20% dintre tulpinile responsabile de abcese (în primul rând fusobacteriile și bacteroizii) sunt antibiorezistente. Avantajul clinic al tratamentului cu lincosamide, în special cu clindamicină, este demonstrat.

Actualmente ca și antibiotice de elecție sunt penicilinele protejate (amoxicilina/clavulanat, ampicilina/sulbactam, ticarcilina/clavulanat, piperacilina/tazobactam) administrate intravenos. Preparate de alternativă sunt lincosamidele în asociere cu aminoglicozidele, cefalosporinele III în combinație cu metronidazol sau cu aminoglicozide; fluorochinolonele în combinație cu metronidazol; carbapenemii. Durata antibioterapiei se va determina individual pentru fiecare bolnav, însă de regulă, depășește 3-4 săptămâni. Abcesele mari, complicate impun tratament chirurgical.

***Empiemul pleural*** era o complicație relativ frecventă a pneumoniilor bacteriene în epoca pre-antibiotică. Actualmente frecvența lor este mai redusă, atingând mai puțin de 2% din cazuri. Acest fapt sugerează că agenții antimicrobieni au un rol important în prevenirea complicațiilor PC.



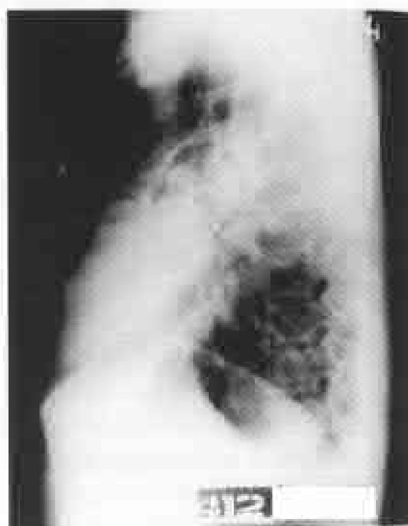


*Figura 10.8*
Pneumonie distructivă localizată în segmentele linguale și lobul inferior pe stânga la un pacient de 36 ani cu diabet zaharat tip I, complicată cu abces pulmonar (cavitate cu diametrul de 7 *cm* vizualizată mai bine în incidența laterală stângă) și hemoragie pulmonară fatală.

Definițiile actuale ale empiemului pleural includ un lichid pleural cu pH < 7,1, cu leucocite peste 25000/*ml* cu o predominanță a leucocitelor polimorfonucleare, prezența unor microorganisme demonstrate pe frotiu sau în cultură.

Empiemul poate complica aproape oricare pneumonie bacteriană, cu sau fără abcese. Agenții patogeni predominanți sunt bacteriile anaerobe (ponderea de la 20% până la 75%, în funcție de performanța testelor de diagnostic utilizate). Pleurezia purulentă este o complicație clasică în cadrul pneumoniilor provocate de stafilococ (în 15-40% cazuri) sau *K.pneumoniae* (ponderea Gram negativilor constituie 25-50%). De obicei, se întâlnește foarte rar (sub 1-2% cazuri) în pneumoniile pneumococice. În epoca pre-antibiotică acest microorganism era implicat în 2/3 din totalul empiemelor, încă 10-15% cazuri erau datorate streptococului β-hemolitic de grup A. Frecvent este confirmată etiologia mixtă a empiemelor - în 20-70% cazuri. Extrem de rar empiemul poate fi determinat de *Legionella*, unii streptococi α-hemolitici (*S.mitis, S.milleri*), neiserii, *M.catarrhalis, Actinomyces*.

Mecanismul cel mai frecvent de dezvoltare a empiemului este extinderea directă de la infecția pulmonară la o colecție pleurală parapneumonică, aproape în 20-40% cazuri reprezentând complicații ale fistulei pleurobronșice. Alte căi de invazie bacteriană a cavității pleurale sunt: hematogenă în contextul unei bacteriemii, răspândirea transdiafragmatică a infecției, perforație esofagiană sau directă (complicații mai frecvente la pacienții chirurgicali).

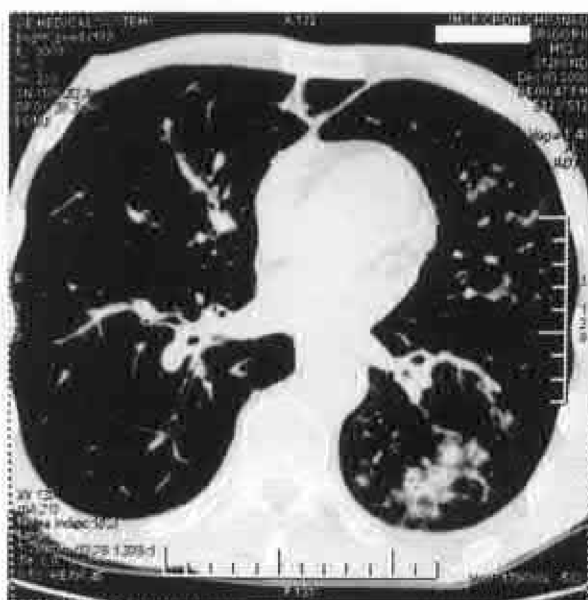


*Figura 10.9*
Sechele postinflamatorii și bronșiectazii după un abces pulmonar pe stânga.

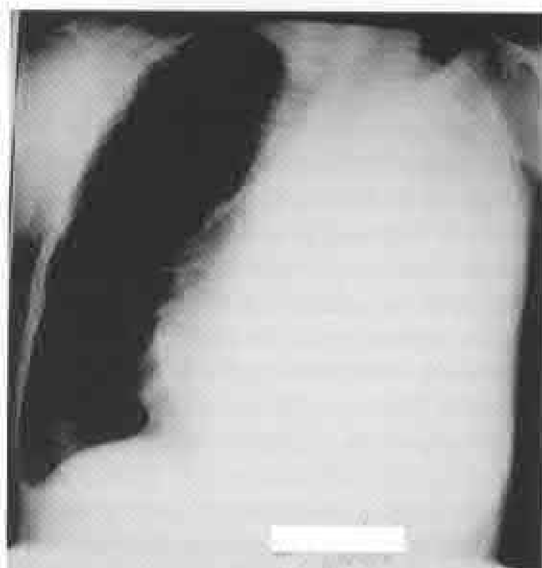
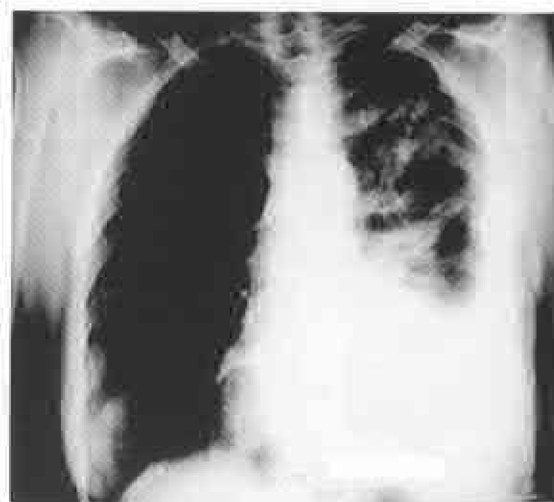


*Figura 10.10*
Hemotorace posttraumatic pe dreapta complicat cu empiem (A).
Aspect imagistic după evacuarea a 1,5 *l* de lichid purulent-hemoragic.
(Colecţia dr. Rusu S.)





Printre manifestările clinice se numără durerea pleurală continuă şi sindromul de impregnare infecţioasă marcat, cu reapariţia sau persistenţa febrei (pe fondalul antibioterapiei), sindromul fizic de colecţie lichidiană pleurală. Deosebit de utilă pentru confirmarea empiemului pleural este radiografia toracelui efectuată în decubit lateral.

Toracocenteza diagnostică (de preferat înainte de a iniţia antibioterapia), eventual şi curativă, are o indicaţie strictă şi obligatorie în orice caz suspect pentru pleurezie purulentă. În cazul unei colecţii pleurale mici toracenteza este efectuată sub ghidaj cu ultrasunete.

Diagnosticul de empiem se stabilește prin analiza lichidului pleural. Acesta are aspectul caracteristic purulent, deseori cu miros fetid (indică o infecție cu anaerobi), cu LDH peste 1000 *UI/l*, leucocite peste 25000 */ml* cu predominarea leucocitelor polimorfonucleare, glicopleurie sub 60 *mg/ml* (sau glucoza din lichidul pleural raportată la glucoza din ser sub 0,5) sau lactatul pleural peste 5 *mmol/l*.

Conduita terapeutică în pleureziile purulente sau încarcerate presupune drenarea cu aspirare continuă a lichidului prin tubul de dren concomitent cu antibioterapia adecvată (sunt valabile regimurile descrise mai sus la tratamentul pneumoniei abcedate). În cazul confirmării cauzei pneumoniei și, respectiv, a empiemului, selectarea antibioterapiei se face țintit. În infecția cu *S.pneumoniae* se aplică cefalosporine generațiile II-III. Alternativă vor fi lincosamidele, vancomicina. În infecția cu *Staph. aureus* antibioterapia se inițiază cu oxacilină (4-10 *g/zi*) sau cu cefalosporine de generația I. Pentru tulpinele meticilinrezistente ale *S.aureus* sunt indicate glicopeptidele (vancomicina 2 *g*/zi). Fluorochinolonele noi, rifampicina, linezolida la fel pot fi eficace împotriva tulpinelor meticilinrezistente.

Empiemul prin *H.influenzae* este tratat cu cefalosporine, generațiile II-IV, tratamentul alternativ fiind cu peniciline protejate (amoxicilina/clavulanat, ampicilina/sulbactam) sau fluorochinolone.

Cel mai complicat component al tratamentului empiemelor este drenarea adecvată a cavității pleurale. În stadiile inițiale ale empiemului problema se poate soluționa doar cu drenarea toracostomică. Odată cu învechirea empiemului crește riscul de incapsulare, de formare a bridelor și de separare a empiemului în camere, organizare. La această etapă pot fi necesare toracotomia cu drenarea deschisă a cavității pleurale, rezecția de coaste. În empiemele cronice se poate recurge la toracotomie și decorticație.

## SEPSISUL

Sepsisul este o complicație frecventă a pneumoniei și comportă o letalitate înaltă, în special la vârstnici, tarați, imunocompromiși. În serviciul de reanimație noncoronariană este practic prima cauză de mortalitate [10]. Sepsisul sever se asociază la circa 50% pneumonii comunitare severe, în majoritatea cazurilor fiind diagnosticat deja în ziua spitalizării [17]. Responsabile de stările septice sunt atât infecțiile cu bacterii Gram pozitive (stafilococi, streptococi), cât și bacteriile Gram negative (preponderent *Klebsiella* spp., *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa*) [9,35].

Bacteriile Gram pozitive acționează prin cel puțin două mecanisme: prin producerea de exotoxine (deși tulpinile neproducătoare de exotoxine la fel pot cauza șoc septic) și prin componentele peretelui celular bacterian eliberate prin distrugerea bacteriilor. În infecțiile cu bacterii Gram negative se consideră importante endotoxinele. Exo- și endotoxinele determină hiperproducerea de mediatori ai inflamației de către

macrofage, limfocite, celulele endoteliale. Unul dintre mecanismele de bază, prin care produsele bacteriene activează monocitele, limfocitele, neutrofilele, trombocitele şi alte celule participante în inflamaţie, este majorarea permeabilităţii membranelor celulare.

Manifestările clinice ale stărilor septice produse de diferite bacterii sunt variate, fapt care sugerează existenţa unor răspunsuri imune ale gazdei specifice pentru fiecare patogen [11].

Eliberarea masivă, necontrolată (în focarul de inflamaţie infecţioasă) a mediatorilor proinflamatori endogeni, care activează ulterior macrofagele, neutrofilele, limfocitele şi alte celule imune din organe şi ţesuturi (care, la rândul său, de asemenea vor elimina mediatori endogeni analogi), lezarea endoteliului şi scăderea perfuziei organelor vitale sunt elementele patofiziologice principale ale sepsisului.

Totalul de efecte determinate de aceşti mediatori ai inflamaţiei este inclus în termenul de *răspuns inflamator sistemic* (generalizat) - SIRS (*systemic inflamatory response syndrome*). Termenul de SIRS validează conceptul că eliberarea mediatorilor endogeni ai inflamaţiei de către gazdă este la fel de importantă (ca şi infecţia) în patogenia sepsisului [1,10]. Diseminarea microorganismelor poate lipsi cu desăvârşire sau poate fi de scurtă durată (şi, prin urmare, practic nedetectabilă).

În dezvoltarea sindromului de răspuns inflamator sistemic pot fi evidenţiate câteva etape:

I etapă - eliberarea locală a mediatorilor ca răspuns la infecţie. Esenţiale sunt citokinele, care realizează controlul procesului inflamator şi sunt produse, în special, de celulele T, de macrofage, urmate de alte subpopulaţii de leucocite, endoteliocite, celule stromale, trombocite.

II etapă - eliberarea citokinelor în circulaţia sanguină. Cantităţi mici de mediatori sunt capabile să activeze macrofagele, trombocitele, producerea moleculelor de adeziune, a factorilor de creştere.

III etapă - generalizarea reacţiei inflamatorii. În procesele inflamatorii severe unele citokine (TNF-α, IL-1, IL-6, IL-10, TGF-β, INF-γ) pot trece în cantităţi mari în circuitul sistemic. Iniţial aceste concentraţii sporite de citokine proinflamatorii, de oxid nitric (NO) sunt responsabile de dezvoltarea şocului şi a SIRS. Compensator are loc producerea şi eliminarea de citokine antiinflamatorii, în concentraţii, care cresc în paralel cu micşorarea conţinutului mediatorilor inflamatori.

Prin urmare, decurgerea inflamaţiei acute este determinată de echilibrul între mediatorii inflamatori (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α *etc.*) şi a antagoniştilor endogeni ai acestora - mediatorii antiinflamatori (IL-4, IL-10, IL-13, IL-1ra - antagonistul receptorilor IL-1, sTNF-R - recepori solubili ai TNF, oxidul de carbon - CO *etc*). Mecanismele endogene antiinflamatorii sunt reunite sub denumirea de CARS (*compensatory anti-inflamatory response syndrome*). Aceşti mediatori în concentraţii foarte mici au un efect antiinflamator puternic, asociat de scăderea activităţii celulelor imunocompetente. Dacă predomină efectul mediatorilor inflamatori, vor domina efectele distructive:

creşterea permeabilităţii endoteliului capilarelor, declanşarea SCID, disfuncţia mono- sau poliorganică. Şi dimpotrivă, la unii pacienţi (sub influenţa factorilor genetici sau dobândiţi) poate domina răspunsul antiinflamator, cu riscul de "pareză imună" [18,19].

Printre mediatorii inflamatori, probabil cel mai semnificativ în patogenia sepsisului este TNF, care majorează capacităţile procoagulante ale endoteliului, activează adeziunea neutrofilelor, induce eliberarea altor citokine, stimulează catabolismul, febra şi sinteza proteinelor de fază acută. Efectele generalizate ale TNF sunt realizate printr-o multitudine de receptori răspândiţi în tot organismul precum şi de capacitatea altor citokine să stimuleze eliberarea lui. Reacţiile cascadei septice sunt mai accelerate în condiţiile de hipoxie.

Insuficienţa vasculară acută (elementul definitoriu pentru şocul septic) este determinată primordial de efectul oxidului nitric (NO). Concentraţia NO creşte de zeci de ori în rezultatul stimulării macrofagelor de către TNF, IL-1, iar în infecţiile virale - de interferon. Secreţia de NO este realizată de celulele musculaturii netede a vaselor. Pe lângă efectele hemodinamice, NO determină sinteza hormonilor, creşterea celulară, inhibarea trombocitelor şi transmiterea neuronală [38]. Sub influenţa NO sunt activate monocitele. Neutrofilele, stimulate de TNF, IL-1 şi interferon, exprimă ARNm pentru NO-sintetaza indusă (iNOS), la fel ca şi macrofagele alveolare la pacienţii cu tuberculoză, cu SDRA determinat de sepsis [20,24]. NO sintetizat cu ajutorul iNOS probabil are activitate antimicrobiană directă prin intermediul formelor reactive de azot şi funcţii imunoreglatorii prin modularea răspunsului T-celular.

În sepsis dereglările microcirculatorii sunt variate: zonele de vasoconstricţie sunt succedate de cele de vasodilatare.

După instalarea MODS efectul lezant al citokinelor este amplificat şi de efectele diferitor metaboliţi, hormoni şi produşi toxici în concentraţii sporite: lactat, uree, creatinină, bilirubină, neuromediatori, indol, scatol, putresceină, de componenţii sistemelor kinină-calicreină, factori de coagulare, factori fibrinolitici. Cascada citokinică, care determină şi menţine inflamaţia sistemică, lezează membranele celulare şi intervine în sinteza unor hormoni. Astfel, în sânge pot apare un şir de prohormoni - de exemplu procalcitonina, un marker al sepsisului.

Acum 20 de ani la sepsis erau atribuiţi doar pacienţii cu bacteriemie documentată. Conceptul actual despre sepsis ca şi SIRS iniţiat de infecţia microbiană a fost formulat încă în anul 1991 [1]. A fost practic prima încercare de standardizare a termenilor.

Astfel, conform definiţiei *sepsisul* include în sine infecţia asociată de cel puţin 2 din criteriile SIRS: temperatura corporală peste 38°C sau < 36°C; FCC $\geq$ 90 /minut; FR > 20 /minut (sau $PaCO_2 \leq 32$ *mm Hg*); leucocitoza > 12 x $10^9$ /*l* sau leucopenia < 4 x $10^9$ /*l* (sau >10% forme tinere în formula leucocitară). Sepsisul sever mai include disfuncţia organelor, hipotensiunea sau manifestările de hipoperfuzie tisulară (acidoza lactică, oliguria sau encefalopatia).

*Șocul septic* este sepsisul sever cu manifestări de hipoperfuzie tisulară și cu hipotensiune arterială (TAs < 90 *mmHg* sau prăbușirea tensională > 40 *mmHg* induse de sepsis), care nu se rezolvă în pofida reechilibrării lichidiene și necesită vasopresoare mai mult de 4 ore. Hipoperfuzia țesuturilor și organelor conduce la insuficiența multiplă de organe (2 și mai multe) progresivă, dar potențial reversibilă [1]. Astfel că, criteriile stării septice se bazează pe markerii disfuncției acute de organe și nu pe hemoculturile pozitive.

În anul 2001 un nou consensus pe problema sepsisului au revăzut criteriile sepsisului și criteriile SIRS (*tabelul 10.1*) [22].

De menționt că aceste criterii propuse pentru definirea sepsisului (cu excepția concentrației procalcitoninei) nu sunt specifice doar pentru sepsis. În încercarea de evidențiere a unor markeri ai sepsisului au fost înregistrate niveluri serice sporite semnificativ ale IL-6, adrenomedulinei, receptorului solubil $CD_{14}$ ($sCD_{14}$), moleculelor de adeziune (sELAM), fosfolipazei $A_2$, proteinei C-reactive. Cea mai înaltă specificitate și sensibilitate (peste 90%) a demonstrat-o doar procalcitonina. La moment acest test este cel mai informativ marker, care caracterizează evoluția SIRS.

Noul consens a recomandat și un model, desemnat cu acronimul PIRO (P – *predisposition*, I – *infection/insult*, R – *response*, O – *organ dysfunction*), ce ar permite aprecierea predispoziției către infecții, ar caracteriza particularitățile etiologice și localizarea focarului primar de infecție, ar evalua răspunsul gazdei la infecție și ar fixa prezența disfuncției de organe. Acest model, care este prevăzut să stadializeze sepsisul (un analog al sistemului TNM în oncologie), este obiectul cercetărilor viitoare în sepsologie.

În cadrul MODS pot fi remarcate:

- *insuficiența respiratorie*, manifestată prin dispnee cu tahipnee, hipocapnie, hipoxemie, SDRA;

- *insuficiența renală acută*; inițial prerenală (hipotensiunea și scăderea bruscă a fluxului renal), ulterior devine multifactorială (se includ și mecanismele renale - necroza tubulară acută, injuria hipoxică și oxidativă a interstițiului renal cu infiltrație neutrofilică, efectul cumulativ al agenților nefrotoxici) și conduce la scăderea filtrării glomerulare. În stadiile avansate șunturile intrarenale de rând cu SCID contribuie la progresarea ischemiei și insuficienței renale. Se traduce prin oligurie/anurie, creatininemie și uremie crescute;

- *disfuncția hepatică*; hipotensiunea cu hipoperfuzia splanhnică conduc la ischemia hepatică și necroza centrolobulară - inițial cresc transaminazele, ulterior IRN (*international normalized ratio*). Icterul cu hiperbilirubinemie conjugată apare peste câteva zile. Colestaza intrahepatică este însoțită și de steatoză, hiperplazia celulelor Kupffer;

- *insuficiența cardiovasculară*; scade rezistența periferică și crește permeabilitatea microvasculară, apar edemele periferice. Se deschid șunturile venoarteriale. Poate fi

*Tabelul 10.1*

**CRITERII DE DIAGNOSTIC ÎN SEPSIS (2001)**

Infecție confirmată sau presupusă în asociere cu câteva din următoarele criterii:

***Criterii generale***
Febră, temperatura corporală > 38,3°C
Hipotermie, temperatura corporală < 36°C
FCC > 90/minut (majorată cu > 2 deviații standard de la norma de vârstă)
Tahipnee
Dereglări de conștiență
Necesitatea suportului infuzional (> 20 *ml/kg* în 24 ore)
Hiperglicemia (> 7,7 *mmol/l*) în lipsa DZ

***Criterii de inflamație***
Leucocitoza > 12 x $10^9$ */l*
Leucopenia < 4 x $10^9$ */l*
Devierea formulei leucocitare spre stânga (> 10% forme tinere) cu numărul normal de leucocite
Proteina C-reactivă în ser majorată > 2 deviații standard de la normă
Nivelul procalcitoninei serice > 2 deviații standard de la normă

***Criterii hemodinamice***
Hipotensiune arterială: TAs < 90 *mm Hg*, TA medie < 70 *mm Hg* sau scăderea TAs > 40 *mm Hg* (la adulți) sau scăderea TAs cu 2 deviații standard de la norma de vârstă
Saturația cu oxigen > 70%
Indicele cardiac > 3,5 *l/min/m²*

***Criterii de disfuncție a organelor***
Hipoxemie arterială $PaO_2/FiO_2$ < 300
Oligurie acută < 0,5 *ml/kg*/oră
Majorarea creatininei > 44 *μmol/l*
Dereglarea coagulării TTPA > 60 *sec* sau INR > 1,5
Trombocitopenie < 100 x $10^9$ */l*
Hiperbilirubinemie > 70 *mmol/l*
Pareză intestinală (absența peristaltismului)
Indicatori ai hipoperfuziei tisulare
Hiperlactatemia > 1 *mmol/l*
Semnul umplerii capilarelor încetinit, tegumente marmorate

atestată dilatarea biventriculară. La apariția insuficienței ventriculare drepte mai contribuie și injuria pulmonară, dezvoltarea SDRA;

- *tulburările neurologice*; patofiziologia cunoscută nu până la capăt, dar se consideră că mediatorii inflamatori acționează nemijlocit asupra funcției cerebrale și alterează bariera cerebrală cu modificarea lichidului interstițial. Se dezvoltă edemul cerebral, este posibil ictusul cerebral, polineuropatia periferică;

- mai pot fi dereglări *hematologice* (trombocitopenia prin consum și sechestrare intravasculară, SCID, compromiterea funcției poietice a măduvei; limfopenia din

apoptoza exprimată), *gastrointestinale* (hemoragii digestive superioare din ulcere acute gastrice, mai rar survine ileusul, disfuncţiile enterale, pancreatita, colecistita), *endocrine* (hiperglicemii, insulinorezistenţă, hipercortisolemie, modificarea nivelului $T_3$), *imune*.

Ultimii 20-30 ani cunoştinţele despre cascadele inflamatorii în stările septice s-au aprofundat, ulterior s-a reuşit a le găsi şi un beneficiu clinic - direcţii terapeutice noi.

La pacienţii cu pneumonie pulmonii sunt locul răspunsului inflamator iniţial. În pneumonii (la fel şi în infecţiile abdominale) probabilitatea de dezvoltare a sepsisului sever este mai mare decât în infecţiile cu o altă localizare, de exemplu, ale tractului urinar sau de tegumente. În dezvoltarea SIRS, pe lângă virulenţa microorganismului, sunt importante reactivitatea macroorganismului, dar nu şi întinderea infiltratului pneumonic.

Există argumente ce susţin rolul primordial al TNF-α printre mediatorii inflamaţiei [29]. Astfel, analiza lichidului LBA pune în evidenţă concentraţii sporite ale acestuia. Iniţial, nivelul sporit al TNF-α este limitat la nivelul pulmonului afectat (nivelul lui este mai mare în pulmonul afectat, în pneumoniile unilaterale) [15]. Odată cu sporirea severităţii pneumoniei se determină nivele sporite ale TNF-α şi IL-1 în ser [38].

Migrarea şi activarea neutrofilelor în pulmoni este influenţată de factorii chemotactici endogeni (chemokine, $C_{5a}$) şi exogeni.

Diferite specii de microorganisme diferă prin mecanismele iniţierii reacţiei inflamatorii. Acestea pot fi determinate de diferiţi factori de virulenţă sau de particularitatea gazdei de a reacţiona diferit la diverse microorganisme. Astfel, la pătrunderea bacteriilor Gram negative în pulmoni, macrofagele alveolare devin celule efectoare, ce iniţiază migrarea şi activarea neutrofilelor. Un atractant puternic al leucocitelor polimorfonucleare, în pneumoniile prin Gram negativi de exemplu, este IL-8 (produsă nemijlocit de macrofagele alveolare sau după activarea altor celule prin citokine). În pneumoniile prin *P.aeruginosa* moleculele bacteriene, care interacţionează cu receptorii PRR, sunt lipopolizaharidele, exotoxina S, flagelina ş.a. Majoritatea dintre ele iniţiază secreţia de TNF-α, iar fosfolipaza bacteriană în plus mai determină şi eliberarea IL-1, IL-6, γ-IFN de către monocite, neutrofile şi limfocitele T.

Bacteriile Gram negative au un sistem de excreţie special, care asigură translocarea (injectarea) exotoxinelor din mediul intern al bacteriei în interiorul celulei eucariote. Dintre moleculele acestui sistem al bacilului piocianic menţionăm exotoxinele *Exo S, T, Y* şi *U*, proteinele *Per V, B* şi *D*. Efectele intracelulare ale acestor molecule sunt: inhibarea ADN-ui, stimularea apoptozei, modificarea formei celulare, pierderea capacităţii de adeziune. Pe modele experimentale este demonstrat efectul hipotensiv şi rolul lor în dezvoltarea şocului. Iar studiile clinice au demonstrat letalitatea sporită în pneumoniile provocate de tulpinile de piocianic dotate cu acest sistem de excreţie [21].

Dintre bacteriile Gram pozitive cel mai frecvent patogen rămâne *S.pneumoniae*. Virulenţa pneumococului este determinată de componenţa chimică a capsulei. Polizaharidele capsulare apără pneumococul de fagocitoza de către leucocitele polimorfonucleare. În plus, aceste componente atrag leucocitele în pulmoni, sporesc permeabilitatea endoteliului vaselor creierului şi a epiteliului alveolar, stimulează producerea citokinelor, iniţiază cascada de coagulare, stimulează producerea factorilor de activare a trombocitelor, lezează neuronii. Iar prezenţa acidului teicoic în componentele peretelui celular sporeşte acţiunea proinflamatorie [42]. Distrugerea pneumococului cu descompunerea peretelui celular conduce la eliberarea substanţelor proinflamatoare în sânge şi agravarea SIRS.

Evoluţia infecţiilor, dezvoltarea sepsisului sever şi mortalitatea sunt determinate şi de răspunsul individual al macroorganismului, de particularităţile la nivelul genomului (polimorfismul genelor, care controlează sinteza citokinelor proinflamatorii).

Antibioterapia infecţiei este piatra de temelie în tratamentul sepsisului [9].

Suportul infuzional este menit să restabilească şi să menţină perfuzia tisulară, să amelioreze oxigenarea tisulară. Scăderea concentraţiei toxinelor şi mediatorilor septici va ameliora corecţia perturbărilor hemostatice. Caracterul terapiei infuzionale este determinat de gradul hipovolemiei, faza SCID, nivelul albuminei serice, de severitatea SDRA. În tratamentul şocului septic pot fi necesare medicamentele vasopresorii, inotrope, suportul respirator.

În tratamentul sepsisului au fost precăutate un şir de metode suplimentare. Astfel, administrarea intravenoasă a imunoglobulinelor (IgG, IgM) a demonstrat eficienţă la unii pacienţi cu sepsis sever şi şoc septic. Totuşi, majoritatea experţilor nu recomandă terapia cu imunoglobuline la capitolul tratamentului obligator, fapt determinat de lipsa dovezilor suficiente (până la momentul elaborării acestui consens eficienţa terapiei cu imunoglobuline a fost evaluată pe un lot de doar 413 pacienţi) [22]. Metodele de epurare extracorporeală, hemofiltraţia venoasă nu au demonstrat micşorarea IL-6, IL-8 şi a TNF, nu au condus la micşorarea letalităţii, astfel că, sunt recomandate doar la pacienţii cu insuficienţă renală acută.

Deficitul endogen de proteină C în sepsis contribuie la progresarea coagulopatiei şi a MODS. Terapia cu proteină C recombinată a demonstrat scăderea letalităţii, însă preţul înalt este actualmente un impediment al aplicării pe larg a acestui tratament.

Beneficiul clinic al terapiei cu glucocorticosteroizii rămâne, probabil, cel mai controversat subiect. Există un şir de dovezi despre lipsa eficienţei terapiei cu prednisolon, inclusiv şi în doze mari, peste 30 *mg/kg*. Obţinerea rezultatelor (din studii experimentale), ce demonstrează diminuarea sintezei de citokine proinflamatorii, de NO-sintetază şi de molecule de adeziune sub tratamentul cu glucocorticosteroizi, de rând cu rezultatele cercetărilor clinice despre scăderea letalităţii sub tratament cu stres-doze de hidrocortizon (300 *mg*/24 ore) şi mineralocorticoizi

(fludrocortizon 50 *µg*/24 ore *per os*) la persoanele cu insuficiență relativă de suprarenale au modificat opinia privind acest punct al terapiei [2]. Autorii Consensului au admis eventuala utilizare a hidrocortizonului în doza de 300 *mg*/zi la pacienții cu șoc septic refractar. Majoritatea experților erau în expectativa concluziei generale după finisarea studiului european multicentric (60 centre) CORTICUS (*Corticosteroid Therapy of Septic Shock*). Însă autorii acestui studiu, Sprung și colegii, au venit cu concluzia că hidrocortizonul nu ameliorează supraviețuirea printre pacienții cu șoc septic [40]. Însă, luând în considerație că circa 24% dintre pacienții, care prezentau culturi pozitive au primit antibioterapie neadecvată, concluziile acestui studiu nu au reușit să pună punctul pe i în acest subiect.

## INSUFICIENȚA RESPIRATORIE ACUTĂ, SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE ACUTĂ

***Insuficiența respiratorie acută*** (IRA), sau incapacitatea plămânilor de a asigura schimbul de gaze dintre mediul ambiant și sânge, poate complica pneumonia și are câteva mecanisme patofiziologice:

- în pneumoniile masive sunt excluse arii pulmonare întinse din procesul de ventilare;
- exacerbarea BPCO (comorbiditate) conduce la dereglarea ventilației și perfuziei;
- șunturile intrapulmonare (în special, în pneumoniile complicate cu SCID);
- sindromul de detresă respiratorie acută;
- obosirea (diminuarea funcției) mușchilor respiratori.

IRA se traduce prin hipoxemie ($PaO_2$ < 80 *mm Hg*), iar în stadii mai avansate și prin hipercapnie ($PaCO_2$ peste 45 *mm Hg*). În IRA moderată componența gazelor arteriale poate rămânea neschimbată datorită hiperventilației (eforturi sporite).

Hipoxemia nepronunțată are puține manifestări clinice. Desaturarea mai importantă crește efortul respirator, astfel contribuind la senzația de dispnee (deși la majoritatea pacienților cauza principală a dispneei este afecțiunea respiratorie de bază). Dispneea poate fi manifestă, până la sufocare. Hipoxemia acută severă mai produce anxietate, excitație motorie, transpirații, tulburări de conștiență (excitabilitate sau confuzii). Cianoza este de tip central și se asociază cu semne de hipoperfuzie periferică (redistribuirea circulației către organele vitale) și tahicardie. În hipercapnia pronunțată tegumentele sunt hiperemiate. Examenul fizic mai atestă participarea în actul respirației a musculaturii respiratorii, tremorul distal, aritmiile cardiace.

Oxigenoterapia este cea mai importantă măsură în menajarea eficientă a IRA. În PC severe între 50% și 90% dintre pacienți dezvoltă IRA și necesită suport ventilator [14,25,31].

*Sindromul de detresă respiratorie acută* (SDRA) este o formă de insuficiență respiratorie acută, provenită din edem pulmonar necardiogen, caracterizată prin creșterea permeabilității capilarelor pulmonare (la o presiune normală, în urma suferinței endoteliale) cu pierderea complianței pulmonare.

Definiția SDRA din momentul emiterii (anul 1967) până în prezent a suferit unele modificări [3]. Actualmente se deosebesc două forme ale acestei condiții patologice - *leziunea pulmonară acută* (LPA, sinonim: injuria pulmonară acută - IPA) și *SDRA propriu-zis*.

***Leziunea pulmonară acută*** este un termen ce caracterizează răspunsul pulmonar la un șir larg de factori ce determină leziunea pulmonară direct [cel mai frecvent pneumonia (bacteriană și virală, pneumonia prin *P.jiroveci*), aspirația conținutului gastric] sau mediat (consecință a inflamației localizate în alt loc al organismului). SDRA reprezintă consecința cea mai gravă a LPA, ce decurge cu inflamație difuză a parenchimului pulmonar și, de regulă, rezultă într-o pneumofibroză severă [6].

Prin definiție LPA/SDRA este un sindrom inflamator, tradus clinic prin IRA (dispnee severă cu tahipnee, cianoză) și hipoxemie (raportul $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ *mm Hg* și $\leq 200$ *mm Hg* respectiv pentru LPA și pentru SDRA) refractară la oxigenoterapie, cu infiltrate pulmonare bilaterale pe radiogramă, la o presiune de inclavare în artera pulmonară $\leq 18$ *mm Hg* sau în lipsa semnelor clinice de hipertensiune în atriul stâng [7]. Definiția actuală a acestui sindrom, pe lângă faptul că poate fi aplicată cu ușurință în practica medicală, mai are și avantajul stratificării severității IRA (pacienții cu hipoxemie mai puțin severă cu $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ *mm Hg* sunt clasați la LPA, iar cei cu hipoxemia mai severă - cu $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ *mm Hg* - la SDRA).

LPA/SDRA reprezintă o complicație frecventă în sepsis și este asociat cu o mortalitate crescută (40-70%). Sepsisul pulmonar și cel nonpulmonar conduc la IPA prin diferite mecanisme. Astfel, în sepsisul pulmonar IPA este determinată atât de acțiunea directă a agentului patogen, cât și de răspunsul imun al gazdei. În sepsisul nonpulmonar IPA este determinată de răspunsul inflamator sistemic (SIRS - *systemic inflamatory response syndrome*). În acest caz IPA/SDRA este o parte componentă a insuficienței multiple de organe (MODS - *multiple organ dysfunction syndrome*). Actualmente este recunoscut că în unele cazuri leziunea pulmonară este realizată sau accentuată de ventilarea mecanică [37,43].

Sunt cunoscuți un șir de factori de risc ce predispun la dezvoltarea LPA/SDRA: etilismul (printre etilicii cronici probabilitatea SDRA este de 2 ori mai mare), indicele APACHE II înalt [33]. DZ este un factor "protector" - diabeticii dezvoltă SDRA mai rar [34].

Locul central în ***patofiziologia*** SDRA îl ocupă inflamația severă și procesele invocate să vindece injuria pulmonară. Indiferent de factorul declanșator, IPA/SDRA asociază o creștere a permeabilității membranelor alveolocapilare și creșterea cantității de lichid din plămâni. În pneumonii, endotoxinele (bacteriilor Gram negative) și exotoxinele (bacteriilor Gram pozitive) activează sistemul complementului cu eliberarea citokinelor de către macrofagele alveolare, urmate de atragerea și sechestrarea neutrofilelor polimorfonucleare în capilarele interstițiului.

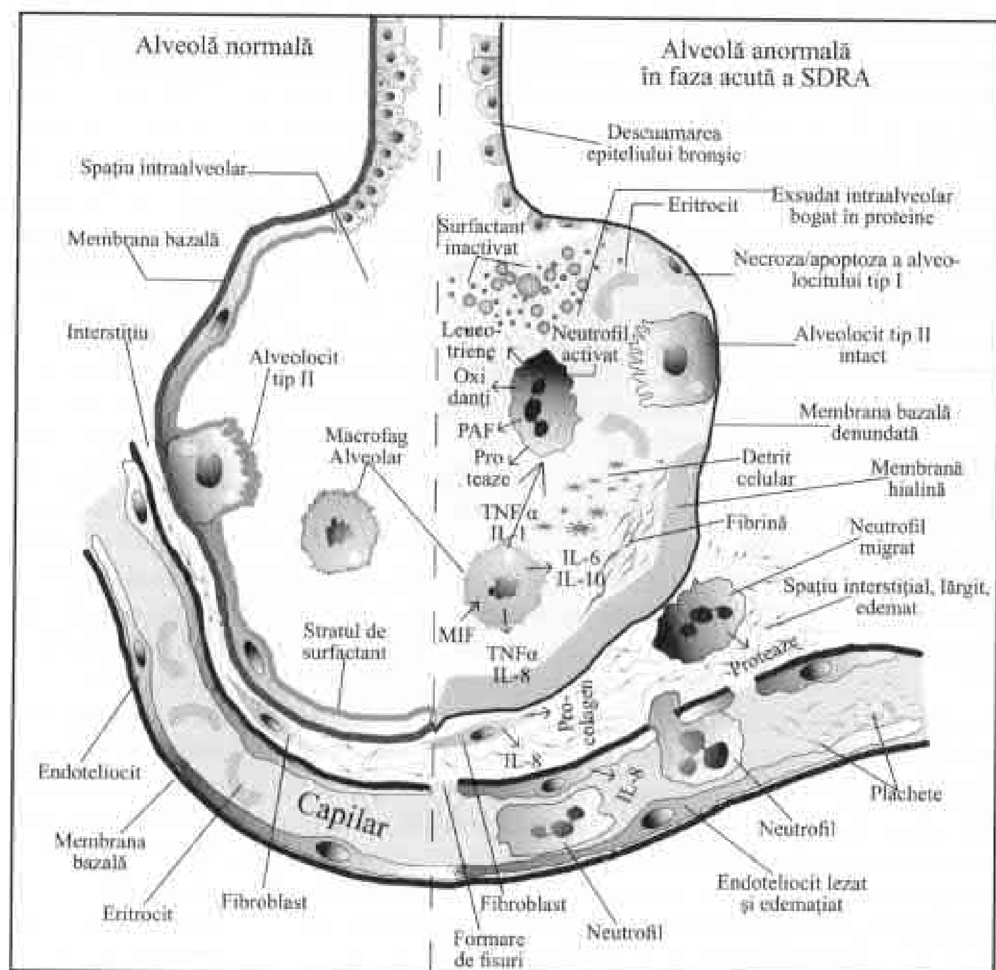



*Figura 10.11*
Faza acută a leziunii pulmonare acute (LPA) şi detresei respiratorii acute (SDRA), mecanisme patogenetice.
În faza acută a sindromului are loc descuamarea atât a epiteliului bronşic, cât şi alveolar cu formarea membranelor hialine pe membrana bazală denudată. Neutrofilele aderă strâns la endoteliul capilar lezat şi migrează prin spaţiul interstiţial în alveole, care sunt umpluta cu un exsudat bogat în proteine. Invadarea spaţiului alveolar cu lichid exsudativ determină inactivarea surfactantului.
Macrofagele alveolare secretă o serie de citokine (TNF-α, IL-1, IL-6, IL-10, IL-8) cu rol chemotactic şi de activare a neutrofilelor. IL-1 stimulează sinteza matricei extracelulare de către fibroblaşti. Activitatea macrofagului este contracarată prin factorul inhibitor al macrofagului (MIF). Neutrofilele pot elibera o serie de factori proinflamatori ca leucotriene, proteaze, factorul activator al trombocitelor (PAF), molecule oxidante. În spaţiul alveolar sunt prezenţi şi o serie de factori antiinflamatori cum ar fi: receptorul antagonist al IL-1, receptorul solubil pentru TNF, anticorpi contra IL-8 şi citokine ca IL-10 şi IL-11.

Leziunea epitelială este esențială atât pentru desfășurarea procesului inflamator, cât și pentru inițierea procesului de vindecare. Gradul leziunii epiteliale este un factor important de pronostic în evoluția bolii. Pneumocitele de tip I, care constituie 90% din epiteliocitele alveolare, sunt ușor lezabile. Epiteliocitele cuboidale, de tip II, constituie respectiv 10% din epiteliocitele alveolare și sunt mai rezistente la agresiune. Ele sunt responsabile de producerea de surfactant, transportul ionilor, de proliferare și diferențiere în celule de tip I.

Pierderea integrității epiteliului are un șir de consecințe:

- la normal bariera epitelială este mai puțin permeabilă decât cea endotelială, astfel că lezarea epiteliului conduce la creșterea permeabilității;

- injuria celulelor de tip II se soldează cu întreruperea proceselor normale de transport epitelial al lichidelor, prin urmare, are loc încetinirea drenării edemului alveolar;

- distrugerea celulelor de tip II deregleazǎ producerea și *turnover*-ul surfactantului, iar scăderea activității surfactantului determină colabarea alveolelor;

- pierderea stratului epitelial este mai des asociată de șoc septic în pneumoniile de origine bacteriană;

- injuria epitelială severă este urmată și de epitelizarea insuficientă, dezorganizată, care conduce la o fibroză alveolară [6,43].

Răspunsul inflamator este determinat de interacțiunea mediatorilor inflamatori și antiinflamatori. Inițierea inflamației este determinată de creșterea leucocitelor în locul inflamației. Neutrofilele sunt principalii factori, care declanșează agresiunea celulelor endoteliale și alveolare, prin eliberare de radicali liberi, mediatori ai inflamației, citokine, chemokine și alte substanțe cu acțiune citolitică. La pacienții cu SDRA în lichidul LBA au fost identificate cantități excesive de produși ai neutrofilelor - elastază, colagenază, specii reactive de oxigen și citokine (TNF-α). Faptul că injuria este determinată primordial de neutrofile este susținut și prin detectarea unui număr sporit de neutrofile în lichidul alveolar. În același timp, SDRA poate surveni și la pacienții neutropenici. Acest fapt subliniază și importanța altor celule în patogenia IPA/SDRA. Macrofagele alveolare, iar mai târziu limfocitele, trombocitele pot exacerba injuria vasculară. Celulele endoteliale, la rândul lor, pot produce o multitudine de mediatori proinflamatori.

Răspunsul antiinflamator include corticosteroizii, citokinele IL-4, IL-10 și antagonistul receptorului IL-1 (IL-1ra), precum și mecanismele de înlăturare a moleculelor de adeziune.

Răspunsul fibroproliferativ este un proces normal de vindecare a injuriei alveolare. Fibroblaștii dețin rolul central în răspunsul fibroproliferativ și reprezintă punctul de acțiune a reglatorilor depunerii matricei. Similar răspunsului inflamator, depozitarea matricei este controlată - de metaloproteaze. Răspunsul fibrotic este determinat de mediatorii ce stimulează migrarea fibroblaștilor, replicarea și producerea

excesivă a țesutului conjunctiv. Factori profibrotici sunt TNF-α și alți mediatori inflamatori, de exemplu IL-1β, TGF-α, Th-2, IL-4, IL-13, produșii cascadei de coagulare (fibrina, trombina, factorul Xa).

În LPA din cadrul sepsisului mai sunt importante oxidul nitric (NO), factorii de activare a trombocitelor (ce pot activa și neutrofilele), dereglarea proceselor de apoptoză (apoptoza excesivă a celulelor parenchimatoase și scăderea apoptozei neutrofilelor realizează un efect proinflamator).

Un rol semnificativ în procesul injuriei alveolare îl deține și ventilația mecanică. Anterior se considera că efectul toxic al oxigenului este factorul lezant principal. Actualmente este recunoscut rolul volumelor mari și presiunii crescute (din procesul ventilării artificiale) în dezvoltarea sau accentuarea IPA cu majorarea permeabilității și dezvoltării edemului alveolar. Astfel, ciclurile repetate de hiperdistensie alveolară urmate de colapsul alveolar pot iniția cascada de eliberare a citokinelor inflamatorii [39].

Alte mecanisme de injurie pot fi tulburările de coagulare cu formarea de trombi în vasele mici și fibrinoliza insuficientă; perturbările în producerea surfactantului și a funcției lui, care conduc la colapsul alveolar cu dereglarea schimbului gazos.

Substratul ***morfologic*** al IPA/SDRA este leziunea alveolară difuză (DAD - *diffuse alveolar damage*). Astfel, în *faza acută* sau *exsudativă* (primele 24-96 ore) are loc transsudarea de plasmă și elemente sanguine în spațiul interstițial și, ulterior, în spațiul alveolar datorită permeabilității crescute a barierei alveolocapilare (a endoteliului microvascular și a epiteliului alveolar). Alveolele se umplu cu lichid bogat în proteine (în special fibrinogen), care se revarsă în spațiile aeriene, luând aspect de membrană hialină.

Macroscopic pulmonii sunt grei, voluminoși, iar de pe suprafața de secțiune nu curge lichid (exsudatul este bogat în proteine). Examenul histologic pune în evidență *pattern*-ul de DAD cu distrugerea epiteliului alveolar, cu exsudat intraalveolar bogat în proteine și celule (neutrofile, macrofage alveolare, eritrocite), membrane hialine (constau din pneumocite de tip I necrotizate, proteine intraalveolare coagulate, imunoglobuline, complement) și injurie capilară.

Această fază clinic se manifestă prin debut rapid al IRA la pacientul cu factori de risc pentru IPA/SDRA. Clinic se pot evidenția faza de *edem interstițial* (dispnee progresivă, FR la 40-60 /minut, uneori cu tuse seacă chinuitoare, lipsa manifestărilor obiective de edem, $PaO_2$ scăzută, $PaCO_2$ normală sau scăzută, alcaloză respiratoric, iar radiologic infiltrate interstițiale minime, diseminate) și faza de *edem alveolar* (IRA marcată cu cianoză, dispnee până la sufocare, tahipnee, sectoare de suflu tubar, raluri umede, hipoxemie, hipercapnie, acidoză respiratorie și catabolică, tablou radiologic de edem pulmonar). Hipoxemia este refractară la oxigenoterapie.

La unii pacienţi cu boli cardiace preexistente se asociază şi edemul hemodinamic din insuficienţa ventriculară stângă. Tabloul radiologic nu se deosebeşte de edemul pulmonar cardiogen. Infiltratele pulmonare sunt bilaterale difuze, asimetrice, uneori însoţite de lichid pleural. La CT pulmonar sunt prezente consolidarea alveolară şi atelectazia, care survin predominant în zonele pulmonare dependente. Examinarea lichidului LBA demonstrează că răspunsul inflamator semnificativ este prezent şi în ariile pulmonare non-dependente.

II-a fază – *subacută, proliferativă precoce* (4-10 zile) este caracterizată prin organizarea exsudatului intraalveolar şi fibroză. Fibroblaştii proliferează şi migrează iniţial în interstiţiu şi, ulterior, în lumenul alveolar. Spaţiile alveolare sunt umplute cu leucocite, eritrocite, fibrină, detrit celular, de rând cu celulele mezenchimale şi produsele lor. Pe suprafaţa membranei bazale "dezgolite" are loc proliferarea pneumocitelor de tip II menite să diferenţieze în celule de tip I. Procesele de fibroză ce apar precoce sunt promovate de mediatorii inflamatorii (de exemplu IL-1). Membrana hialină va juca rolul unei matrice pentru fibrogeneză. Fibrina şi detritul celular treptat sunt înlocuite prin fibrile de colagen. Creşte nivelul de procolagen III. Procesele proliferative ocupă predominant lumenul alveolar, dar parţial şi interstiţiul. Congestia capilarelor este mai puţin pronunţată, are loc reducerea reţelei capilare din interstiţiu, iar proliferarea intimei vaselor mici determină micşorarea şi mai pronunţată a suprafeţei lor.

În faza a III-a - *proliferativă tardivă, fibrotică* (după a 10-a zi) are loc formarea rapidă de colagen, care timp de 2-3 săptămâni produce fibroză interstiţială gravă. Macroscopic pulmonii au aspectul pavajului de piatră (*cobblestoned*). Membranele hialine practic nu se mai întâlnesc. Remodelarea parenchimului pulmonar cu fibroză marcată se soldează cu obliterarea spaţiilor alveolare, modificări microchistice ("microfagure"). Infiltratul inflamator predominant polimorfonuclear treptat este înlocuit cu cel limfocitar-macrofagal. Patul vascular este modificat, lumenul vascular devine şi mai îngust prin îngroşarea mediei şi intimei, precum şi prin fibroză intramurală.

La aceste modificări se pot asocia şi alte complicaţii - infecţiile nosocomiale, efectul deteriorant al ventilaţiei mecanice.

Este important că modificările inflamatorii şi fibro-proliferative pot coexista în acelaşi timp în diferite arii pulmonare. Astfel nivelul unor marcheri ai proceselor fibrotice proliferative pulmonare (procolagen III peptidă), este crescut din primele ore ale SDRA, iar miofibroblaştii sunt evidenţiaţi în peretele alveolelor chiar în primele 48 ore. Prin urmare fibroza este un proces precoce al SDRA.

SDRA se caracterizează printr-un ***sindrom restrictiv*** cu reducerea complianţei pulmonului. Fibroza pulmonară constituită reduce complianţa pulmonară şi majorează travaliul muşchilor respiratori, scad volumele respiratorii fapt ce conduce la hipercapnie. Obliterarea alveolară şi îngroşarea interstiţială agravează schimbul de gaze şi determină necesitatea ventilaţiei mecanice.

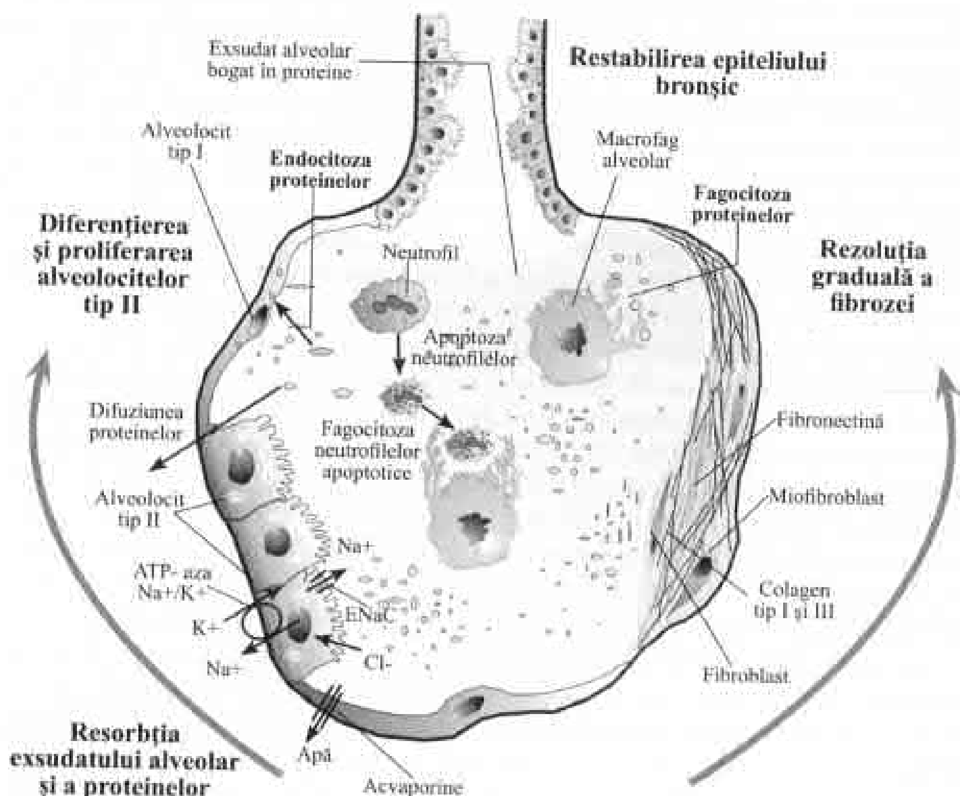



*Figura 10.12*
Mecanisme de rezoluție în leziunea pulmonară acută (LPA) și detresa respiratorie acută (SDRA). Restabilirea epiteliului alveolar are loc, în special, din contul proliferării și diferențierii alveolocitelor tip II. Resorbția lichidului intraalveolar are loc la baza alveolei. Ionii de $Na^+$ sunt captați la nivelul membranei apicale a alveolocitelor tip II prin canalele epiteliale de sodiu (ENaC) și eliminați la nivelul membranei latero-bazale prin ATP-aza $Na^+/K^+$. Mecanismul de eliminare a $Cl^-$ este neelucidat. Apa urmează gradientul osmotic prin acvaporine localizate la nivelul alveolocitelor tip I. O parte a apei poate trece și prin calea paracelulară. Proteinele solubile preponderent sunt eliminate prin difuziune paracelulară, o cale alternativă fiind prin endocitoză de către alveolocite. Macrofagele elimină prin fagocitoză proteinele insolubile și neutrofilele apoptotice. În plus, are loc remodelarea și rezoluția treptată a țesutului de granulație și fibros atât situat intraalveolar, cât și interstițial.

Hipoxemia refractară este multifactorială. Totuși mecanismul principal al hipoxemiei persistente sunt șunturile pulmonare. Dacă la normal prin aceste șunturi trece 3-5% din debitul cardiac, la pacienții cu SDRA - peste 25%. Modificările patologice din spațiile alveolare (alveolele umplute cu exsudat, colabate de rând cu edemul interstițial) conduce la alterarea echilibrului ventilație – perfuzie și apariția șuntului.

Hipoxia alveolară conduce la reacţia normală de vasoconstricţie. Însă în SDRA acest reflex lipseşte sau este incomplet. Perturbările schimbului gazos sunt potenţate şi de modificările vasculare.

În fazele tardive ale SDRA se constituie, de obicei, o hipertensiune pulmonară determinată de obliterarea patului capilar pulmonar. Hipertensiunea poate fi severă, determinând insuficienţa ventriculară dreaptă. În 10-15% poate surveni pneumotoracele, deşi nu este cert dacă apare din presiunea crescută în căile respiratorii sau ca rezultat al ventilaţiei mecanice cu PEEP.

Radiologic se evidenţiază opacităţi liniare din fibroza progresivă. CT pulmonar va evidenţia opacităţile interstiţiale difuze şi bule.

Este important identificarea factorilor de risc pentru mortalitate crescută la pacienţii cu LPA/SDRA - bolile hepatice cronice, disfuncţia altor organe, sepsisul, vârsta înaintată (> 65 ani). Lipsa ameliorării funcţiei pulmonare în prima săptămână de tratament la fel este un predictor al pronosticului nefavorabil [16,23,32,45]. Riscul sechelelor este sporit în cazurile cu boală severă şi ventilaţie mecanică [30]. Mortalitatea tardivă din SDRA este determinată mai des de complicaţiile septice (de regulă infecţia nosocomială sau pneumonia asociată ventilaţiei), decât de hipoxemia severă [6].

Elementele microscopice care decurg în faza de rezolvare nu sunt documentate în amănunte, în special datorită numărului redus de date histologice obţinute la pacienţii care se vindecă. Aceste date sunt obţinute parţial prin LBA, examen radiologic şi din studii experimentale [27].

În ***faza de rezolvare*** are loc ameliorarea treptată a hipoxemiei şi ameliorarea complianţei pulmonare. Tipic, opacităţile radiologice se rezolvă complet. La mulţi pacienţi funcţia ventilatorie se restabileşte.

Edemul se rezolvă prin transportul activ de sodiu din spaţiul alveolar în interstiţiu. Apa trece pasiv, posibil prin aquaporine, localizate în primul rând în celulele de tip I. Proteinele insolubile (eliminarea lor fiind esenţială, deoarece membranele hialine promovează dezvoltarea ţesutului fibros) vor fi eliminate prin endocitoză şi transcitoză prin celulele epiteliale şi prin fagocitoză de macrofage. Proteinele solubile vor fi eliminate prin difuzie prin epiteliocite.

Pentru vindecarea leziunii este necesar ca lamina bazală epitelială să fie intactă. Pneumocitele tip II iniţiază reepitelizarea: proliferează şi acoperă membrana bazală, apoi diferenţiază în pneumocite de tip I restabilind arhitectonica alveolară şi majorând posibilitatea transportării fluidelor. Această proliferare este controlată de factori de creştere epitelială. Apoptoza (moartea celulară programată) este un mecanism important de eliminare a neutrofilelor din focarul inflamaţiei. Apoptoza este responsabilă şi de eliminarea surplusului de alveolocite tip II. Lichidul LBA obţinut de la pacienţii cu IPA în faza de rezolvare poate induce moartea celulelor endoteliale şi fibroblaştilor. Sunt şi un şir de factori antiapoptotici (factorii de stimulare a formării coloniilor de granulocite şi macrofage), care echilibrează acţiunea celor care stimulează apoptoza celulară [6].

Rezolvarea SDRA înseamnă nu doar eliminarea leucocitelor. Pentru vindecarea reuşită este necesară stoparea reacţiei de fibroproliferare şi eliminarea excesului de celule mezenchimale. Şi rezolvarea inflamaţiei are o contribuţie majoră în stoparea reacţiei de fibroproliferare. Un şir de mediatori promovează rezolvarea leziunii – INF-γ produs de celulele T activate.

Cele mai dramatice şi imprevizibile sunt modificările pe care le suferă colagenul [44]. Astfel, pe parcursul primelor două săptămâni (de la debutul SDRA), cantitatea colagenului creşte de două ori faţă de pulmonul normal [36]. Pentru rezolvarea leziunii este importantă degradarea colagenului. În SDRA iniţial este depozitat colagenul tip III (mai flexibil şi mai susceptibil la mecanismele de îndepărtare), mai târziu el este remodelat spre tipul I de colagen, care este mai fin şi mai rezistent. Mecanismele implicate în curăţirea matricii fibrotice nu sunt cunoscute definitiv, dar este clar că sunt implicate metaloproteinazele (MMPs) şi gelatinazele, care digeră colagenii. Reglarea funcţiei metaloproteazelor este realizată de inhibitorii tisulari - TIMPs (*tissue inhibitors of metalloproteases*).

Astfel, la pacienţii care supravieţuiesc SDRA, funcţia pulmonară revine la normal în 6-12 luni, în pofida injuriei severe [30]. La unii pot rămânea uşoare schimbări reziduale, ce perturbează mecanica ventilatorie prin restricţie uşoară, obstrucţie, micşorarea $DL_{CO}$ sau alterarea schimbului gazos la efort fizic. Însă aceste schimbări sunt de regulă asimptomatice [18,19]. În majoritatea cazurilor totuşi mecanica respiratorie se restabileşte complet, fapt care sugerează că fibroza în SDRA este reversibilă [30].

În patogenia SDRA rămân multe lucruri necunoscute până la capăt. Astfel, nu este clar de ce unii pacienţi cu IPA progresează spre SDRA, iar alţii nu (deşi prezintă acelaşi grad de injurie alveolară). De asemenea, la unii pacienţi SDRA se va rezolva complet fără sechele, pe când la alţii se va dezvolta pneumofibroza interstiţială severă. Bineînţeles, sunt implicaţi factorii genetici de susceptibilitate la sepsis, precum şi pentru SDRA. Schimbările severe din primele faze ale SDRA (membranele hialine, organizarea spaţiului alveolar, celularitatea sporită) nu demonstrează o corelaţie certă cu gradul restabilirii funcţiei pulmonare. Gradul de fibroză însă este un factor pronostic esenţial [28,41]. Nivelul înalt de procolagen III în fazele iniţiale ale SDRA prin studii repetate este confirmat ca şi predictor al pronosticului nefavorabil [12,13,26].

***Tratamentul*** SDRA prevede tratamentul prompt al stării septice sau al pneumoniei.

Tratamentul de susţinere a ventilaţiei pulmonare (administrarea de oxigen, ventilarea mecanică, ventilaţia noninvazivă) este măsura terapeutică cea mai importantă. Hipoxemia este refractară la oxigenoterapie, chiar şi cu o fracţie înaltă de oxigen inspirat. Metoda cea mai bună de ameliorare a oxigenării este crearea unei presiuni suplimentare pozitive (PEEP) în căile respiratorii fapt, ce permite restabilirea ventilării în ariile neventilate şi micşorarea şuntului. Un punct important în strategiile de ventilare este utilizarea metodelor mai protectoare.

Ameliorarea oxigenării în circa 65% cazuri se poate atinge prin poziția ventrală a bolnavului (*prone positioning*), recomandată pentru circa 18 ore în zi. Mecanismele ameliorării oxigenării sunt restabilirea atelectaziilor determinate de gravitație, ameliorarea ventilației și perfuziei, mărirea volumului rezidual și mobilizarea secretului bronșic. Dificultățile aplicării metodei sunt intubarea pacientului, instalarea edemului facial *etc.*

Pacienții necesită un suport hemodinamic. Este importantă menținerea debitului cardiac optim, însă, în același timp, infuziile nu trebuie să fie excesive, deoarece comportă riscul edemului pulmonar (fiind lezată membrana alveolocapilară).

Tratamentul farmacologic prevede inhalarea NO, un vasodilatator selectiv ce acționează doar în zonele bine ventilate, ameliorează oxigenarea și micșorează șunturile intrapulmonare. Scade hipertensiunea pulmonară, lucru important la pacienții cu cord pulmonar acut. Micșorează edemul interstițial și sechestrarea neutrofilelor în pulmoni.

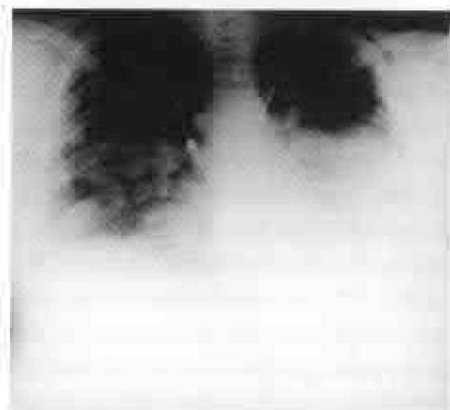
Preparatele de surfactant (administrate endotraheal sau prin nebulizator) previn colabarea alveolară și scăderea complianței pulmonare, ameliorează procesul de ventilație-perfuzie, scad riscul pneumoniei nosocomiale. Influența acestor medicamente asupra supraviețuirii pacienților cu SDRA rămâne controversată.

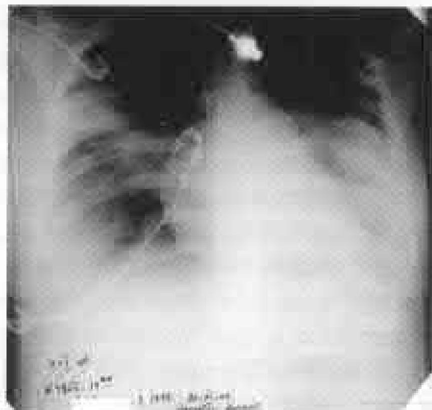
Glucocorticosteroizii nu sunt eficienți în faza precoce. Se asociază cu un risc crescut de infecții, posibil sporesc și letalitatea. În faza fibro-proliferativă (după ziua a 5-10-a) este demonstrată eficiența metilprednisolonului în doze mari, 2 *mg/kg*/24 ore, cu scăderea treptată a dozei, administrat 32 zile. Acest tratament este asociat cu supraviețuirea mai înaltă.

Antioxidanții, N-acetilcisteina în doze medii (70 *mg/kg*/24 ore) accelerează rezolvarea SDRA, dar nu influențează supraviețuirea.

Este recomandată profilaxia hemoragiilor din TGI, a tromboembolismului.

***Pronosticul*** SDRA este nefavorabil, indicele letalității fiind înalt - 40-60% (mai des este determinată de sepsis). Implimentarea noilor tehnologii de ventilație pulmonară a condus la micșorarea mortalității din SDRA.

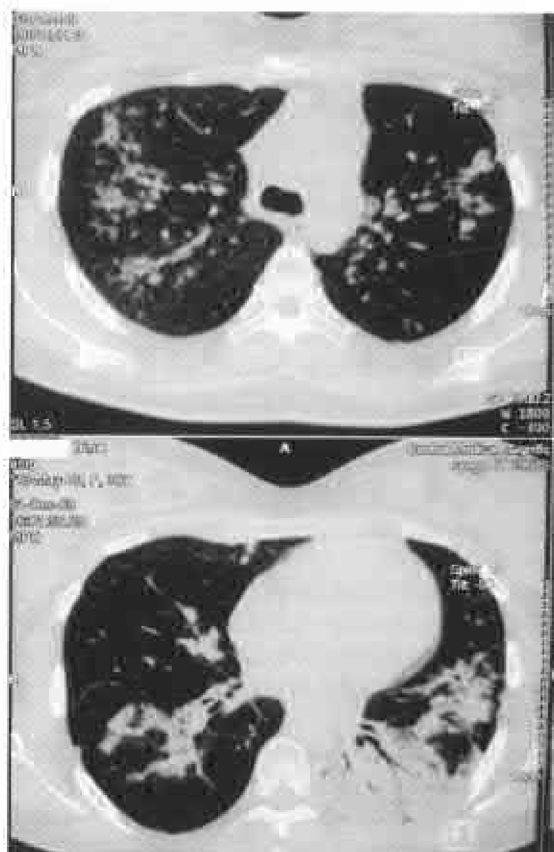

A


B


C


D

E

F

*Figura 10.13*

Pneumonie asociată virusului gripal A $H_1N_1$ complicată cu SDRA.

Pacientă, 30 ani, sarcină 38 săptămâni, internată la a 6-a zi de boală în stare extrem de gravă în SATI.

Pe radiografie (A) la internare prezente opacități multiple, contur imprecis pe dreapta, opacitate subtotală pe stânga, hemidiafragmele ascensionate bilateral datorită sarcinii. Radiografia repetată la 2 zile (B) atestă progresarea infiltrațiilor bilateral - clinico-imagistic stabilit SDRA. Starea pacientei s-a stabilizat la a 8-a zi de internare, trecută la respirație spontană. Radiografic (C, D) se atestă resorbție parțială a infiltratelor pulmonare.

HRCT efectuată la a 14-a zi de la internare prezintă leziuni infiltrative și fibrotice coexistente în același timp în diferite arii pulmonare (E,F).

***Bibliografie***


1. American College of Chest Physicians/society of Critical Care Medicine. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Confer ence: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992;20:864-874.
2. Annane D., Sebille V., Charpentier C., et al. Effect of treatment with low doses hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002;288:862-871.
3. Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., Levine B.F. Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967;2:319-323.
4. Atabai K., Matthay M.A. The pulmonary physician in critical care: Acute lung in jury and the acute respiratory distress syndrome: definitions and epidemiology. Thorax 2002;57:452-458.
5. Bartlett J.G. Management of Respiratory Tract Infections, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 1999, 198 p.
6. Bellingan G.J. The pulmonary physician in critical care: The pathogenesis of ALI/ ARDS. Thorax 2002;57:540-546.
7. Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial co-ordination. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:818-824.
8. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. Eur Respir J 2004;24:171-181.
9. Bochud P.Y., Glauser M.P., Calandra T. Antibiotics in sepsis. Intensive Care Med 2001; 27 (suppl 1):S33-48.
10. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., et al. Definitiond for sepsis and organ failure and guidelains for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992;101:1644-1655.
11. Calandra T. Pathogenesis of septic shock: implications for prevention and treat ment. J Chemother 2001;13:173-180.
12. Chesnutt A.N., Matthay M.A., Tibayan F.A., Clark J.G. Early detection of type III procollagen peptide in acute lung injury: pathogenetic and prognostic significance. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:840-845.
13. Clark J.G., Milberg J.A., Steinberg K.P., Hudson L.D. Type III procollagen peptide in the adult respiratory distress syndrome: association of increased peptide levels in bronchoalveolar lavage fluid with increased risk for death. Ann Intern Med 1995;122:17-23.
14. Confalonieri M., Potena A., Carbone G., et al. Acute repiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia: a prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1585-1591.
15. Dehoux M.S., Boutten A., Ostinelli J., et al. Compartimentalized cytokine production within the human lung in unilateral pneumonia. Amer J Respir Crit Care Med 1994;150:710-716.

16. Doyle R.L., Szaflarski N., Modin G.W., et al. Identification of patients with acute lung injury: predictors of mortality. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1818-1824.
17. Dremsizov T., Clermont G., Kellum J.A., et al. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflamatory response syndrome criteria help predict course? Chest 2006;129:968-978.
18. Elliott C.G., Rasmusson B.Y., Crapo R.O., et al. Prediction of pulmonary function abnormalities after adult respiratory distress syndrome (ARDS). Am Rev Respir Dis 1987;135:634-638.
19. Ghio A.J., Elliott C.G., Crapo R.O., et al. Impairment after adult respiratory distress syndrome: an evaluation based on American Thoracic Society recommendations. Am Rev Respir Dis 1989;139:1158-1162.
20. Kobayashi A., Hashimoto S., Kooguchi K., et al. Expression of inducible nitric oxide syntase and inflammatory cytokines in alveolar macrophages of ARDS fol lowing sepsis. Chest 1998;113:1632-1639.
21. Kurahashi K., Kajikawa O., Sawa T., et al. Pathogenesis of septic shock in *Pseudo monas aeruginosa* pneumonia. J Clin Invest 1999;104(5):743-750.
22. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J., et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. Crit Care Med 2003;31:1250-1256.
23. Luhr O.R., Antonsen K., Karlsson M., et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1849-1861.
24. MacLean A., Wei X.Q., Huang F.P., et al. Mice lacking inducible nitric-oxide syn thase are more susceptible to herpes simplex virus infection despite enhanced Th1 cell responses. J Gen Virol 1998;79:825-830.
25. Marrie T.J., Durant H., Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospi talization: a 5 year prospective study. Rev Infect Dis 1989;11:586.
26. Marshall R.P., Bellingan G.J., Gunn S., et al. Fibroproliferation occurs early in the acute respiratory distress syndrome and impacts on outcome. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1783–1788.
27. Marshall R.P., Bellingan G.J., Laurent G.J. The fibroproliferative response to acute lung injury. In: Bellingan GJ, Laurent GJ, eds. Acute lung injury: from inflammation to repair. Amsterdam: IOS Press, 2000: 104–114.
28. Martin C., Papazian L., Payan M.J., et al. Pulmonary fibrosis correlates with out come in adult respiratory distress syndrome. A study in mechanically ventilated patients. Chest 1995;107:196–200.
29. Maus U., Rosseau S., Knies U., et al. Expression of pro-inflamatory cytokines by flow-sorted macrophages in severe pneumonia. Eur Respir J 1998;11:534-541.
30. McHugh L.G., Milberg J.A., Whitcomb M.E., et al. Recovery of function in sur vivors of the acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:90-94.
31. Moine P, Vercken JB, Chevret S, et al. Severe community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and prognosis factors. Chest 1994;105:1487-1495.

32. Monchi M., Bellenfant F., Cariou A., et al. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome: a multivariate analysis. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:1076-1081.
33. Moss M., Bucher B., Moore F.A., et al. The role of chronic alcohol abuse in the de velopment of acute respiratory distress syndrome in adults. JAMA 1996;275:50-54.
34. Moss M., Guidot D.M., Steinberg K.P., et al. Diabetic patients have a decreased incidence of acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 2000;28:2187-2192.
35. Muller M.P., Low D.E., Green K.A., et al. Clinical and epidemiologic features of group A streptococcal pneumonia in Ontario, Canada. Arch Intern Med 2003;163:467-472.
36. Raghu G., Striker L.J., Hudson L.D., et al. Extracellular matrix in normal and fibrotic human lungs. Am Rev Respir Dis 1985;131:281–289.
37. Sevransky J.E., Martin G.S., Mendez-Tellez P., et al. Pulmonary vs nonpulmonary sepsis and mortality in acute lung injury. Chest 2008;134:534-538.
38. Singh S., Wort S.J., Evans T.W. Inducible nitric oxide and pulmonary infection. Thorax 1999;54:959-960.
39. Slutsky A.S., Tremblay L.N. Multiple system organ failure: is mechanical ventila tion a contributing factor? Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1721-1725.
40. Sprung C.L., Annane D., Keh D., et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med 2008;358:111-124.
41. Suchyta M.R., Elliott C.G., Colby T., et al. Open lung biopsy does not correlate with pulmonary function after the adult respiratory distress syndrome. Chest 1991;99: 1232-1237.
42. Tuomanen E., Liu H., Hengstler B., et al. The induction of meningeal inflammation by components of the pneumococcal cell wall. J Infect Dis 1985;151:859-868.
43. Ware L.B., Matthay M.A. The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000;342:1334-1349.
44. Zapol W.M., Trelstad R., Coffey J.W., et al. Pulmonary fibrosis in severe acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med 1979;119:547–554.
45. Zilberberg M.D., Epstein S.K. Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1159-1164.
46. Чучалин А., Синопальников А., Страчунский Л. Пневмония. Москва, 2006.

# Capitolul XI
# DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

## DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL PNEUMONIEI COMUNITARE CU TUBERCULOZA

Similitudinile clinicoradiologice ale tuberculozei pulmonare și pneumoniei creează mari confuzii diagnostice. În condițiile epidemiologice actuale tuberculoza pulmonară deseori are evoluție "pseudopneumonică" - cu predominarea manifestărilor clinice de impregnare infecțioasă și bronhopulmonare. Dificultățile de diagnostic apar mai des în formele ce decurg cu un răspuns inflamator preponderent de tip exsudativ și cazeificare a țesutului pulmonar - tuberculoza infiltrativă, tuberculoza diseminată și pneumonia cazeoasă.

Evoluția de tip exsudativ a tuberculozei este însoțită de inflamație extinsă (alveolită acută cu formarea abundentă de exsudat bogat în fibrină, leucocite, uneori și eritrocite), cazeificare, delimitare rea a leziunii. Se traduce radiologic prin infiltrate lobulare cu tendință de confluere, care ocupă 1-2 segmente, mai rar lobi. Ulterior pneumonia tuberculoasă (tuberculoza infiltrativă) se cazeifică și are tendință de lichefiere și formare a cavernelor.

Pneumonia cazeoasă se caracterizează prin necroză cazeoasă extinsă și implicarea patului microvascular, care prin compromiterea circulației tisulare promovează necrotizarea rapidă ce cuprinde mai multe segmente, lobi. Astfel, zone importante pot suferi necroză de cazeificare cu distrucție. Progresarea necrozei se asociază peste 2-3 săptămâni cu sechestrarea porțiunilor necrozate și formarea cavităților neregulate de dimensiuni diferite. Pneumonia cazeoasă apare la persoane deosebit de susceptibile, cu imunitate compromisă ce permite multiplicarea rapidă a bacililor Koch cu diseminare pe cale bronșică [8,17,47].

Manifestările clinice ale tuberculozei nu sunt specifice şi nu de fiecare dată corelează cu întinderea leziunii. Pentru diagnosticul de tuberculoză pledează antecedentele personale sau familiale de tuberculoză, sindromul de impregnare bacilară (astenie, scădere ponderală, inapetenţă, transpiraţii nocturne, subfebrilitate) instalat treptat. Însă, din păcate, doar o jumătate dintre pacienţii cu tuberculoză infiltrativă remarcă perioada prodromală. Hemoptizia este observată de 2 ori mai frecvent la pacienţii cu tuberculoză. Manifestările auscultative sunt modeste comparativ cu amploarea tabloului radiologic, la fel hemoleucograma şi VSH sunt puţin modificate.

Diagnosticul tuberculozei presupune evidenţierea, prin tehnici bacteriologice (coloraţia Ziehl-Nielsen a frotiurilor, culturi, metode de biologie moleculară) a *M.tuberculosis* mai frecvent în spută, lichidul de lavaj laringo-traheal sau gastric. Bacterioscopia rămâne şi în continuare cel mai rapid şi de încredere test diagnostic, care trebuie efectuat (minim 3 probe) tuturor pacienţilor cu manifestări ale infecţiei respiratorii. Probele pozitive ar putea rezolva un caz de diagnostic dificil, totodată cele negative nu exclud definitiv tuberculoza. Ignorarea sau efectuarea unui singur frotiu contribuie la întârzierea diagnosticului [17,47].

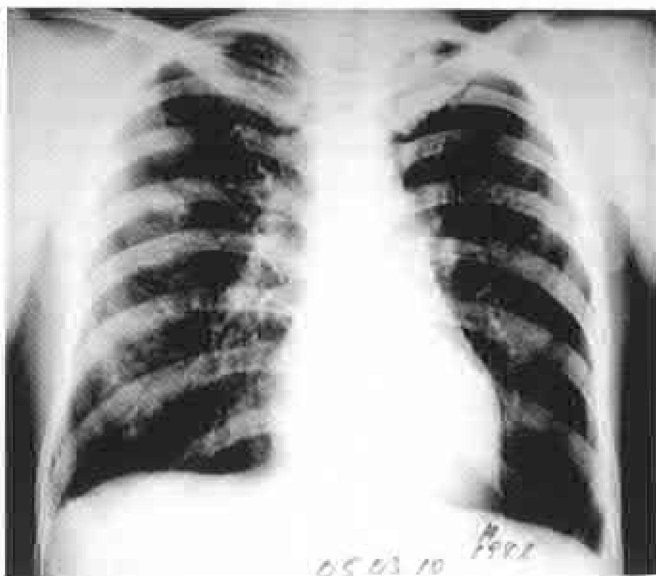


*Figura II.1*
Tuberculoză miliară
Sindromul de diseminare (opacităţi nodulare multiple răspândite pe ariile pulmonare bilateral) în asociere cu sindromul de impregnare infecţioasă crează dificultăţi de diagnostic diferenţial cu pneumoniile virale, cu germeni atipici şi *Pneumocystis jiroveci*.







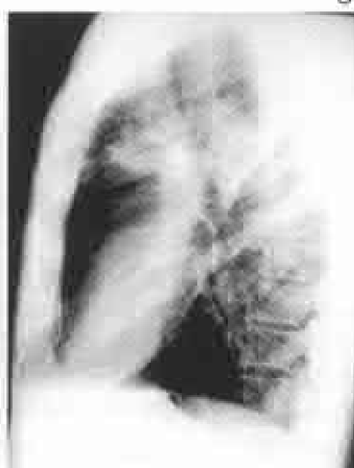



*Figura II.2*
Tuberculoză infiltrativă.
A - sindrom de condensare pulmonară în segmentele 2, 3 pe stânga, deformarea hilurilor cu infiltraţii parahilare, iniţiat tratament antibacterian (CS III + macrolid).
B, C - radiografia repetată după 10 zile de tratament evidenţiază persistenţa infiltraţiilor pulmonare pe stânga şi apariţia infiltraţiilor în câmpul pulmonar superior dreapta. *M.tuberculosis* a fost evidenţiată prin însămânţarea (metoda BACTEC) secreţiilor bronşice obţinute prin FBS.

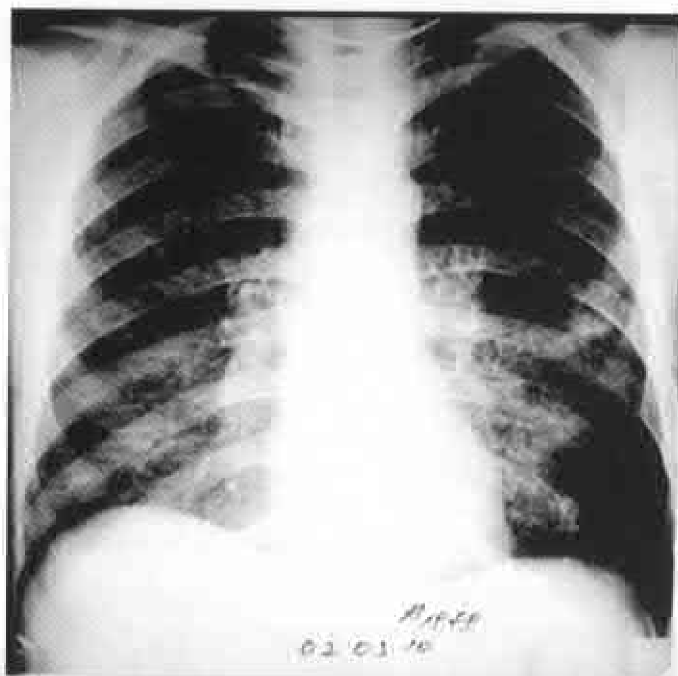


*Figura 11.3*
Tuberculoză miliară.

Examenul radiologic, de asemenea, este o componentă esențială în diagnosticul tuberculozei. Descori manifestările radiologice ale tuberculozei nu sunt specifice. Astfel că, infiltratul lobar sau segmentar este comun pneumoniei bacteriene, iar tabloul infitrativ interstițial din tuberculoza diseminată este observat și în pneumoniile virale, prin agenți atipici, prin pneumocist. Radiografia și tomografia plană pulmonară sunt, de obicei, suficiente pentru diagnosticarea și monitorizarea tratamentului. CT pulmonar poate decela aspecte subdiagnosticate pe radiografie: diseminarea bronhogenă, adenopatia, precum și complicațiile (fibroza mediastinală, stenozele bronșice, indurări/calcificări pleurale și pericardice, determinarea caracterului cavităților).

Unele elemente sugerează cu mare probabilitate tuberculoza: localizarea în lobii superiori (de fapt, predominant în segmentele $S_1$, $S_2$ și $S_6$) a infiltratului, polimorfismul modificărilor radiologice (prezența simultan a imaginilor cavitare, infiltratelor pulmonare, opacități nodulare în vecinătate și/sau la distanță, periscizurită, uneori coexistența de calcificări), afectarea bilaterală asimetrică sau simultană a doi lobi de aceeași parte, dinamica lentă în timp a leziunilor (existența modificărilor pe clișee anterioare cu săptămâni-luni). De regulă, la pacienții cu cele mai mari dificultăți de diagnostic diferențial al pneumoniei și tuberculozei tabloul radiologic

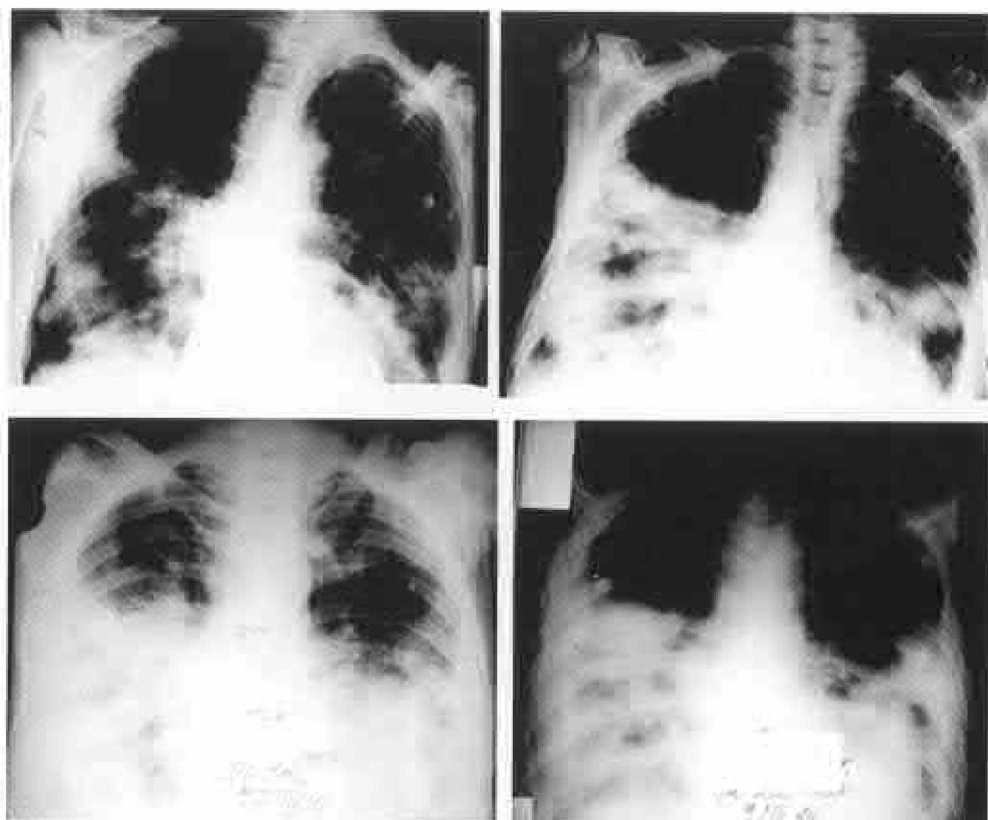
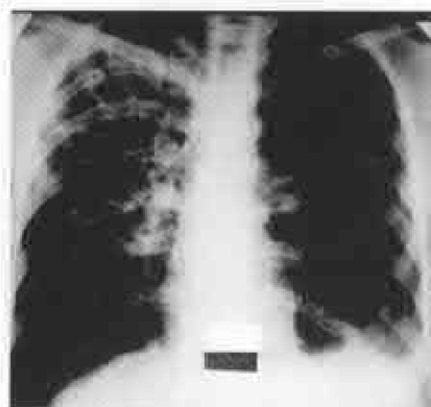
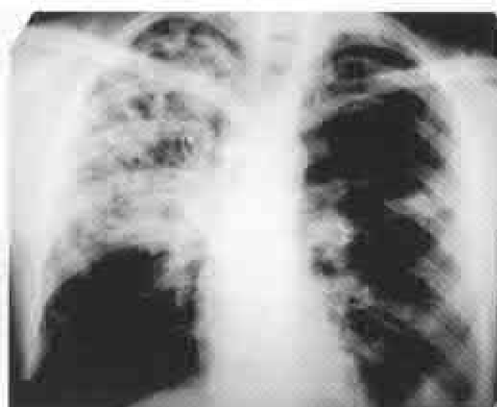


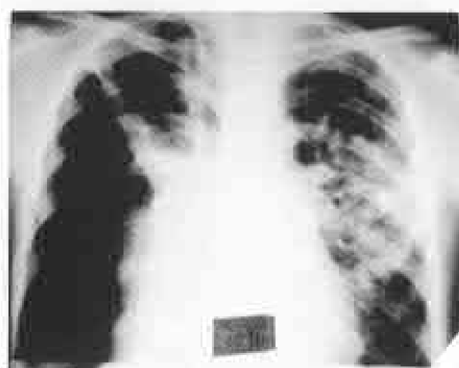
*Figura II.4*
Tuberculoză diseminată.
Opacitățile confluente, contur flu, extinse bilateral în câmpurile inferioare și medii, pe alocuri cu zone de hipertransparență (destrucții?), coroborate cu un sindrom de impregnare infecțioasă manifest (febră 39,0°C, leucocitoză marcată) și instalat acut, au argumentat diagnosticul de pneumonie comunitară severă.
Postmortem a fost diagnosticată tuberculoza diseminată, câmpurile de opacitate apărând prin însumarea multiplelor opacități micronodulare și macronodulare tip pneumonie cazeoasă acinolobulară.

al infiltratului este mai puțin tipic (ca și localizare sau caracter al opacității), chiar și în cadrul tuberculozei diseminate, cazeoase. De exemplu, în tuberculoza la diabetici sunt afectați preponderent lobul inferior, uneori lobul mediu [47].

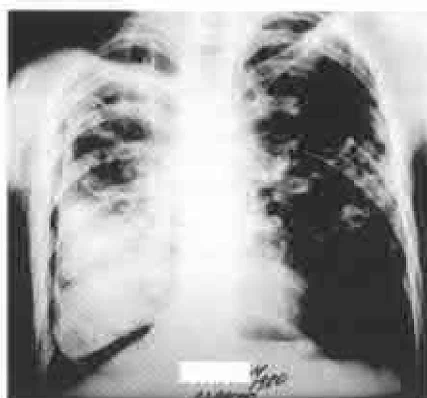
De obicei, la un număr important de bolnavi (diagnosticați inițial cu pneumonie comunitară) tuberculoza pulmonară este sugerată de absența răspunsului (lipsa involuției radiologice) la antibioticoterapia nespecifică timp de 10-14 zile. Confuzii diagnostice sunt observate în cazurile de interpretare incorectă a modificărilor radiologice (în formele dificil de diagnosticat precum ar fi miliara tuberculoasă,











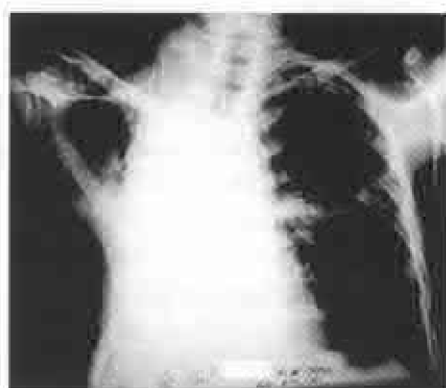


*Figura 11.5*
Tuberculoză pulmonară.
Tabloul radiologic în dinamică reflectă evoluția nefavorabilă a tuberculozei pulmonare, complicate cu destrucție, pneumotorace și care a dictat pulmonectomia pe dreapta.
(Din colecția doctor în medicină Groza Gh.)

coexistența comorbidităților severe, modificări pulmonare preexistente), lipsa controlului radiologic peste 7-10 zile de antibioterapie nespecifică. Tratamentul pneumoniei ce cuprinde fluorochinolone (care au efect pe micobacteria tuberculozei), ameliorând tabloul clinic, va îngreuna mult diagnosticul diferențial [6].

Printre cauzele greșelilor de diagnostic al tuberculozei diseminate, pneumoniei cazeoase se află și evidențierea la examenul microbiologic a unui șir de microorganisme nespecifice (în aproximativ 2/3 cazuri): *S.haemoliticus*, *S.pneumoniae*, *S.aureus*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Neisseria* spp., *Candida* spp. Tabloul clinic la acești bolnavi decurge cu un sindrom de impregnare bacilară exprimat, manifestări bronhopulmonare mai pronunțate cu tuse productivă puternică, expectorații purulente și deseori fetide [47].

Dificultățile diferențierii pneumoniei comunitare și *pneumoniei cazeoase* sunt binecunoscute. Debutul pneumoniei cazeoase este oarecum asemănător, dar mai puțin brutal și solemn față de pneumonia franc lobară. Însă starea se agravează rapid cu alterarea stării generale, febra crescând și devenind intermitentă.

Tabloul clinic al pneumoniei cazeoase poartă diverse aspecte: de tip pneumonic (în majoritatea cazurilor) cu manifestări de impregnare infecțioasă marcată, tuse cu spută ruginie (în rezultatul acțiunii toxice a BK asupra vaselor și a unei inflamații perifocale), semne de insuficiență cardiorespiratorie. Uneori tabloul clinic al pneumoniei cazeoase poate îmbrăca aspecte necaracteristice: de tip pleuritic, hemoptoic/hemoragic, de tip neurologic. Tusea productivă cu emisie masivă de bacili apare după formarea cavernelor, adică la a 2-3-a săptămână, uneori chiar la 1-1,5 luni de la debut. Astfel că dificultățile de diagnostic apar, în special, în primele 2 săptămâni de boală, când pacienții se prezintă în secțiile de medicină internă și pneumologie cu manifestări clinice de tip pneumonic și probe de spută BAAR negative.

Tabloul radiologic al pneumoniei cazeoase prezintă focare de opacități confluente, neomogene, bilaterale, localizate preponderent în lobii superiori, ulterior cu apariția de cavități și focare de diseminare bronhogenă.

Pneumonia cazeoasă evoluează în toate cazurile cu modificări pronunțate ale hemoleucogramei - anemie, aneozinofilie, leucocitoză (în cazurile mai severe - leucopenie), devierea formulei leucocitare spre stânga, adeseori limfopenie, creșterea VSH. Astfel că diferențierea de pneumonia comunitară severă complicată cu distrucție este întotdeauna dificilă.

Unii autori consideră că endobronșita cazeoasă, semnul morfopatologic obligatoriu pentru pneumonia cazeoasă și tuberculoza infiltrativă, poate fi apreciat prin examenul citologic al materialului bioptic (prelevat FBS) și colorație Ziehl-Nielsen [47].

Evoluția naturală a pneumoniei cazeoase este întotdeauna fatală, astfel că în cazurile cu un tablou clinic de pneumonie cu evoluție severă este imperios necesară o strategie de diferențiere, în timp scurt, a pneumoniei comunitare de pneumonia cazeoasă.

În concluzie, suspecția de tuberculoză trebuie să existe în special dacă:

- debutul simptomelor respiratorii este cu > 2 săptămâni anterior adresării la medic;
- pacienții prezintă o condiție asociată cu imunosupresie celulară (infecția HIV, *etc.*) ori sunt în tratament cu corticosteroizi sau tratament imunosupresiv;
- bolnavii fac parte din grupul de risc (păturile social vulnerabile, persoanele din penitenciare, bătrânii din casele de îngrijire *etc.*);
- opacitățile și/sau cavitățile pulmonare sunt localizate în lobii superiori;
- există antecedente personale de tuberculoză, contact cu bolnavii de tuberculoză pulmonară;
- antibioterapia empirică a pneumoniei este ineficientă (este important de reținut că pacienții cu tuberculoză inițial pot răspunde pozitiv la tratamentul cu fluorochinolone, care sunt active pe *M.tuberculosis*, însă după 1-2 săptămâni simptomele bolii vor reveni, deoarece tuberculoza se poate vindeca atunci când fluorochinolonele sunt componentă a tratamentului antituberculos combinat);
- la pacienții cu pneumonie și, în special, la cei care prezintă criteriile enumerate, trebuie examinată sputa la BAAR, anticipând eșecul antibioterapiei nespecifice.

## DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL PNEUMONIEI COMUNITARE CU CANCERUL BRONHOPULMONAR

Cancerul bronhopulmonar este una dintre cele mai frecvente patologii, care necesită diferențiere cu pneumonia trenantă (este depistat la peste 10% dintre bolnavii cu pneumonii trenante) și cea recurentă [29].

*Tumoarea endobronșică* poate obtura complet sau parțial lumenul bronșic, provocând pneumonia retrostenotică cu debut acut: febră, durere toracică, tuse cu expectorații și hemoptizie. Atelectazia nu survine în pulmonul hipoaerat deoarece alveolele sunt umplute cu exsudat inflamator. La unii pacienți după antibioticoterapie starea subiectiv se ameliorează, iar radiologic infiltratul se poate resorbi aproape completamente (atunci când obturația nu este completă și nu sunt semne de atelectazie). Odată cu creșterea obstrucției apar semnele de atelectazie. La acești bolnavi pneumonia poate reapărea pe sectorul pulmonar hipoaerat - pneumonii recurente (de exemplu, sindromul lobului mediu). În aceste cazuri fibrobronhoscopia sau HRCT poate evidenția tumoarea cu creștere endobronșică.

Unele forme de cancer pulmonar (în special, *carcinomul bronșioloalveolar*) se pot manifesta prin cancer-pneumonie - infiltrate pulmonare cu celule canceroase.

Cancerul bronșioloalveolar (CBA) este un subtip de adenocarcinom periferic înalt diferențiat (cancerul fără celule mici - *non-small-cell lung carcinoma* - NSCLC), care se dezvoltă din epiteliul alveolar și al bronșiolelor terminale și respiratorii. Conform definiției (aprobate de OMS în 1999) la CBA (numit încă forma pură de CBA)

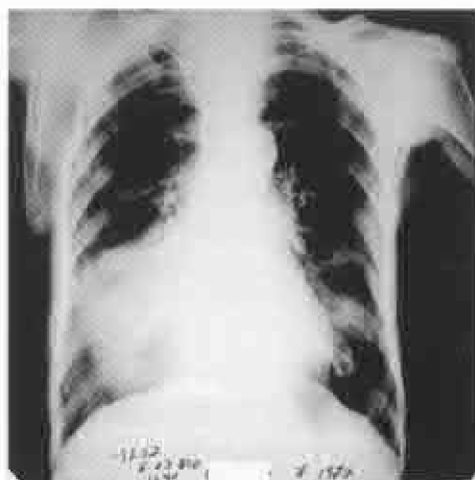




*Figura 11.6*
Cancer pulmonar periferic excavat, diagnosticul la internare fiind de pneumonie destructivă.

sunt atribuite doar variantele de adenocarcinom cu creștere lipidică, fără invazia stromei, vaselor și a pleurei. În acord cu această definiție CBA este doar o formă *in situ* a tumorii. Dacă carcinomul (cu *pattern* de CBA) este asociat cu metastaze limfatice sau sistemice, el este atribuit la subtipul mixt de adenocarcinom [45].

CBA apare mai frecvent în ariile de scleroză pulmonară (postinflamatorie), deși nu este cert dacă acest cancer a apărut pe un focar vechi de fibroză sau celulele tumorale în unele cazuri au indus reacția desmoplastică și scleroza pulmonară. Neoplasmul crește și se răspândește, folosind arhitectonica țesutului pulmonar în calitate de schele, fără a distorsiona și fără a distruge interstițiul pulmonar. Microscopic (*figura 11.8*) celulele maligne căptușesc alveolele și bronșiolele cu un singur strat de celule, cu proeminări papilare în spațiile alveolare - creștere lipidică (*lepidic growth*). Pereții alveolari îngroșați și alveolele dilatate vor determina bronhograma aerică în interiorul neoplasmului la examenul radiologic și CT [3,9,10].

Ponderea variantei pure de CBA este mică, circa 4%, însă varianta mixtă de adenocarcinom cu *pattern* de CBA constituie circa 20% dintre toate cazurile de cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC). Se deosebesc două subtipuri de CBA - mucinos (20-40%) și nonmucinos (60-80%) [9].

Spre deosebire de alte forme ale cancerului pulmonar, CBA apare de obicei la tineri (după 40 ani), nefumători în peste 30% cazuri, predominant la femei [3,5,9]. Profesiile cu risc pentru fibroza pulmonară (construcții, prelucrarea lemnului, producerea hârtiei, zahărului *etc.*) par să fie un factor predispozant pentru apariția CBA.

Bolnavii cu CBA mult timp sunt asimptomatici. Manifestările bolii, care sunt comune unei pneumonii, se dezvoltă treptat și deseori sunt apreciate de pacienți ca și

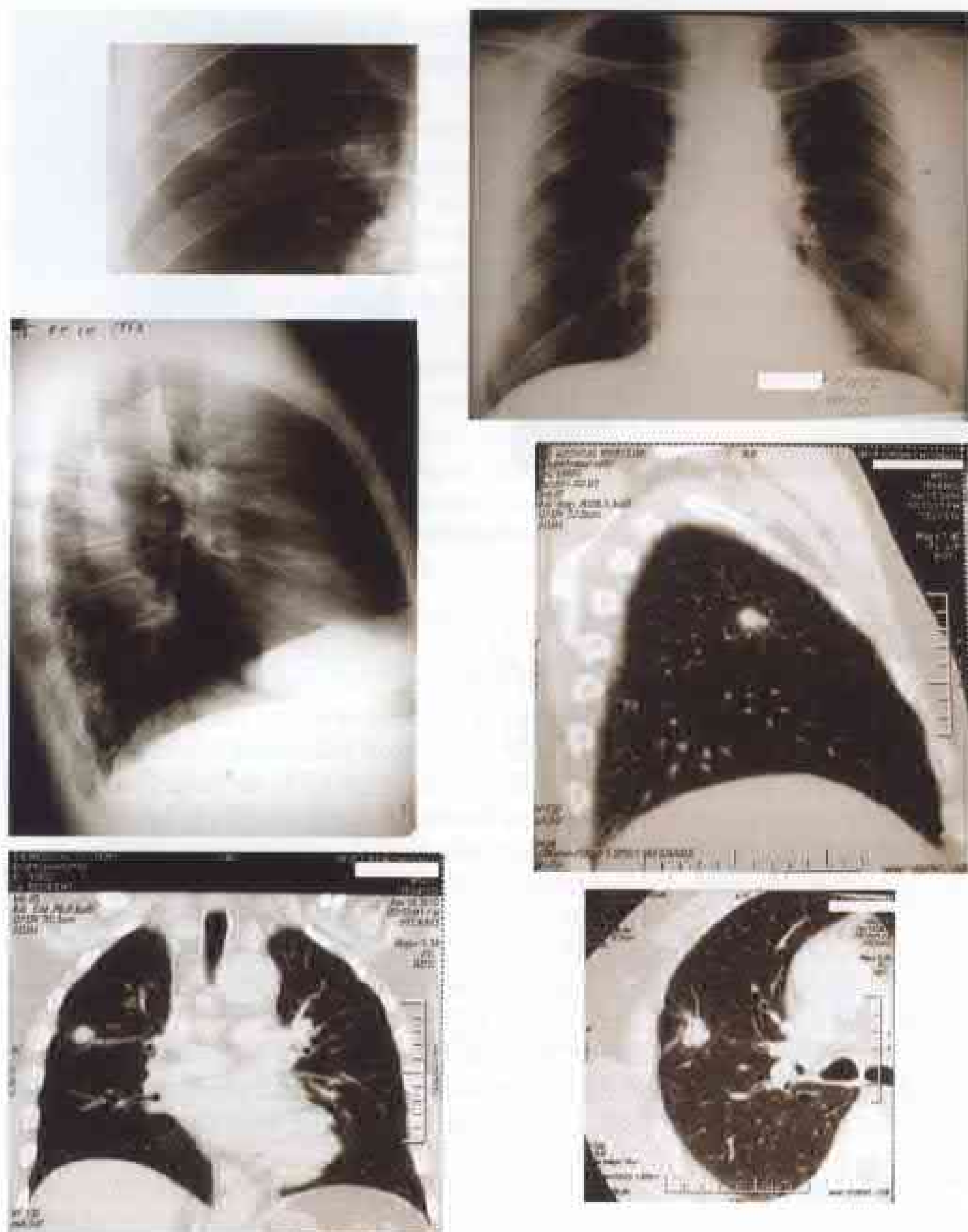


*Figura 11.7*
Nodul pulmonar solitar.

"tusea fumătorului" sau răceli banale, iar de internist drept bronşită sau pneumonie cu evoluţie trenantă, care nu cedează completamente la antibioterapie. Spre deosebire de pacienţii cu alte forme de cancer pulmonar, bolnavii cu CBA mai rar prezintă hemoptizie, anorexie şi pierdere ponderală. Bronhoreea, care se considera semn patognomonic al CBA, actualmente este recunoscută ca manifestare rară (mai puţin de 10%), tardivă, care se întâlneşte, de obicei, în formă difuză a CBA [5,32].

Manifestarea radiologică cea mai frecventă a CBA (50-85%) este nodulul pulmonar solitar (*figura 11.7*). Mai rare sunt formele de CBA, care se prezintă cu multipli noduli (de regulă, o tumoră înconjurată de noduli sateliţi, apăruţi în rezultatul diseminării bronşice a carcinomului) şi cea difuză (aceasta mai des este prezentarea variantei histologice de CBA mucinos - *figura 11.8*), reprezentată de opacităţi alveolare cu bronhogramă aerică, opacităţi în "sticlă mată". Mult mai rar este observată atelectazia lobară [41].

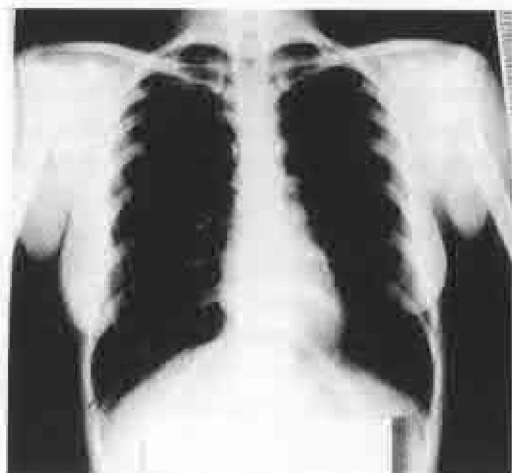
Consolidarea pulmonară segmentară, lobară cu bronhogramă aerică, care nu răspunde la tratamentul antibacterian, simulează pneumonia şi este cauza mai frecventă (în circa 1/3 cazuri de CBA) de confuzie diagnostică. Radiologic aceste cazuri de CBA practic nu pot fi diferenţiate de infiltratele pulmonare infecţioase (*figura 11.7; 11.8*) [3,5].

Nodulii periferici, opacităţile de tip "sticlă mată", densităţile nedefinite, cavităţile (de fapt pseudocavităţile), precum şi extinderea pe alte zone, nedetectate la radiogramă (pulmon, pleură, mediastin) sunt evidenţiate la CT (*figura 11.8*). Toracoscopia video-asistată, o metodă cu invazivitate minimă şi accesibilă în servicii specializate este recunoscută ca una din cele mai utile metode pentru obţinerea biopsiei excizionale din nodulii pulmonari periferici şi din ganglionii limfatici hilari sau paratraheali ipsilaterali.

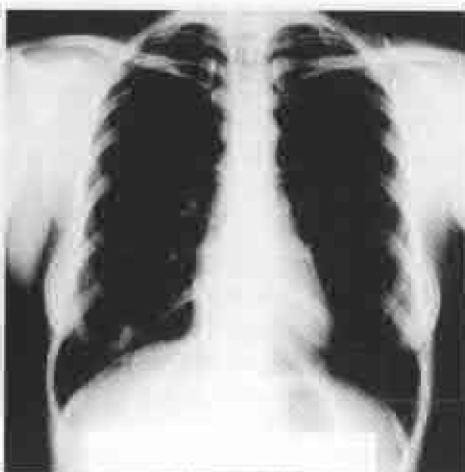
Pronosticul bolii variază larg în dependenţă de forma histologică şi manifestările radiologice, fiind mai sever în subtipul mucinos, precum şi în formele difuze. CBA este considerat mai "leneş" faţă de alte tipuri de adenocarcinom pulmonar cu celule mari, evoluţia clinică a acestei boli fiind determinată de progresarea locală bronhogenică în căile respiratorii. În variantele mixte, cu metastazare hematogenă şi limfogenă (odată metastazat), decurgerea naturală a CBA este similară cu cea a formei tipice de adenocarcinom [5].

## DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL CU PNEUMONITELE INTERSTIŢIALE IDIOPATICE

Pneumonitele interstiţiale idiopatice (PII) reprezintă un grup de afecţiuni parenchimatoase pulmonare (subgrup al pneumopatiilor interstiţiale difuze) de etiologie necunoscută, care evoluează cu afectarea difuză a interstiţiului pulmonar şi cu un grad variat de inflamaţie şi fibroză, cu multe trăsături comune, dar suficient de



A



B

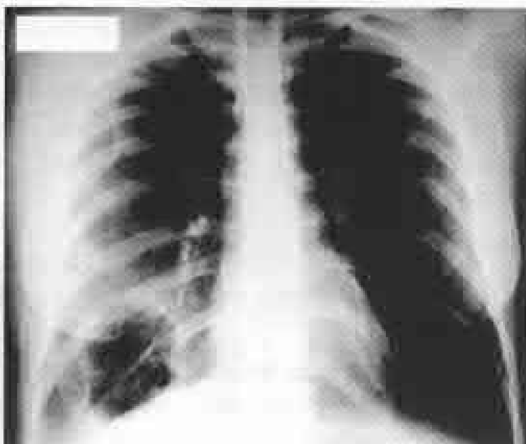
*Figura 11.8*
Cancer bronşioloalveolar varianta non-mucinoasă, manifestat imagistic prin nodul pulmonar solitar.
Nodulul pulmonar solitar (săgeţi)a fost subestimat pe radiografiile medicale efectuate în 2002 (A) şi peste un an în 2003 (B) analizate retrospectiv în 2004 odată cu apariţia manifestărilor clinice.

C - radiografia cutiei toracice (efectuată la momentul internării în staţionar pentru pneumonie pe dreapta) prezintă o opacitate în câmpul pulmonar inferior pe dreapta neomogenă, intensitate subcostală în centrul căreia se evidenţiază o zonă de hipertransparenţă suspectă pentru o cavitate.

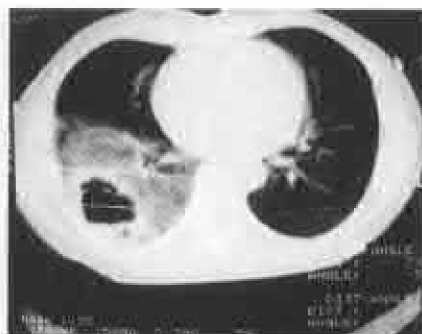
D - radiogafia repetată peste 3 zile din cauza agravării stării pacientei evidenţiază prezenţa unei cavităţi mari pe dreapta cu zone de infiltraţie pulmonară pericavitar, confirmate şi prin CT pulmonar (E,F)



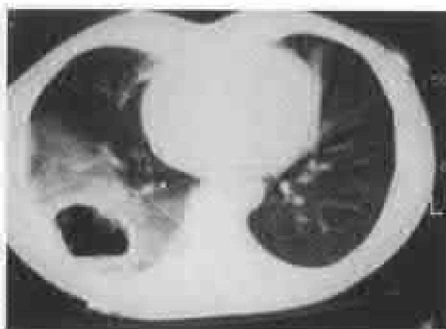
C



D



E



F

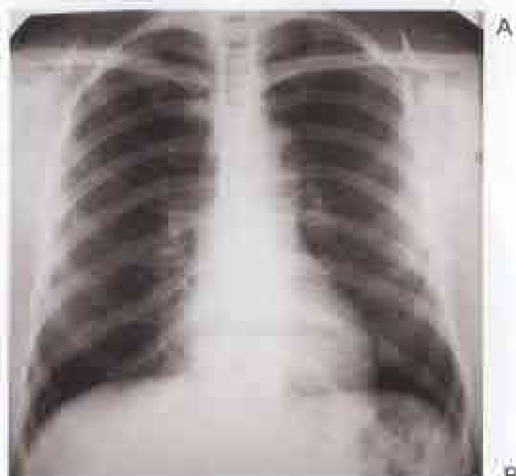
distincte pentru a fi acceptate ca şi entităţi aparte. PII pot fi deosebite de alte forme ale pneumopatiilor interstiţiale difuze în baza tabloului clinic, modificărilor de laborator, *pattern*-urilor imagistice şi morfologice [2,7].

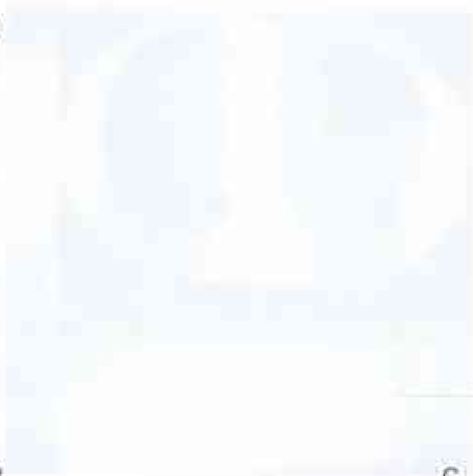
În definiţia din Consensul internaţional multidisciplinar (pneumologie, radiologie, morfopatologie) sub auspiciile ATS/ERS (*American Thoracic Society/European Respiratory Society*) din 2002 accentul este pus pe modificările din interstiţiu (spaţiul cuprins între membrana bazală subendotelială şi membrana bazală subepitelială), dar histologic se atestă modificări şi în alveole, în bronşiolele terminale şi/sau în capilare. Experţii Consensului au evidenţiat 7 variante clinico-radiologico-morfopatologice ale pneumonitelor interstiţiale idiopatice, suficient de diferite pentru a fi acceptate ca şi entităţi separate:

- fibroza pulmonară idiopatică (*idiopathic pulmonary fibrosis* - IPF);
- pneumonita interstiţială acută (*acute interstitial pneumonia* - AIP). Actualmente doar pentru această variantă a bolii se foloseşte eponimul sindrom Hamman-Rich;
- pneumonita interstiţială descuamativă (*desquamative interstitial pneumonia* - DIP);
- pneumonita interstiţială nespecifică (*nonspecific interstitial pneumonia* - NSIP);
- pneumonita interstiţială limfocitară (*lymphocytic interstitial pneumonia* - LIP);
- pneumonita interstiţială asociată bronşiolitei respiratorii (*respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease* - RB-ILD);
- pneumonita organizantă criptogenică (*criptogenic organizing pneumonia* - COP) cunoscută anterior ca bronşiolită obliterantă cu pneumonită în organizare (*bronchiolitis obliterans organizing pneumonia* - BOOP) [2,7,21].

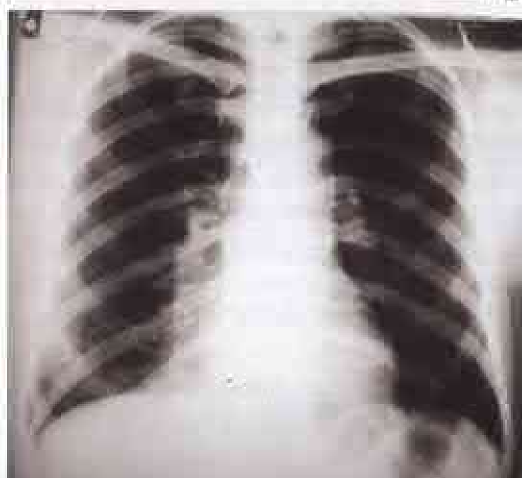
Aceste forme (entităţi) mai pot fi grupate în forme cu evoluţie acută (AIP), evoluţie subacută (NSIP, COP, DIP, RB-ILD, LIP) şi cu evoluţie cronică (FPI).

A

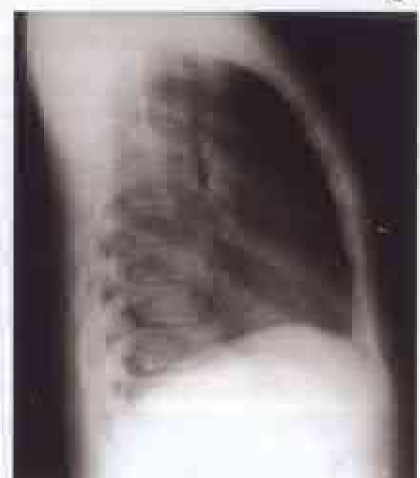




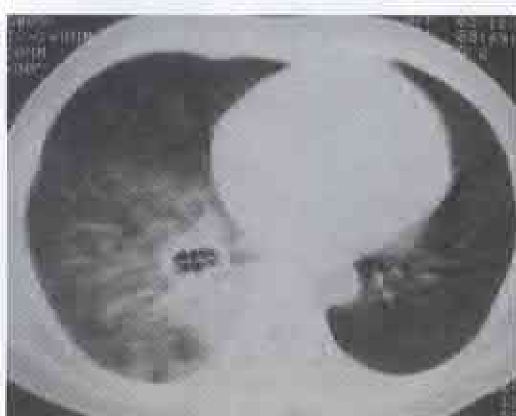
B



C



D



E



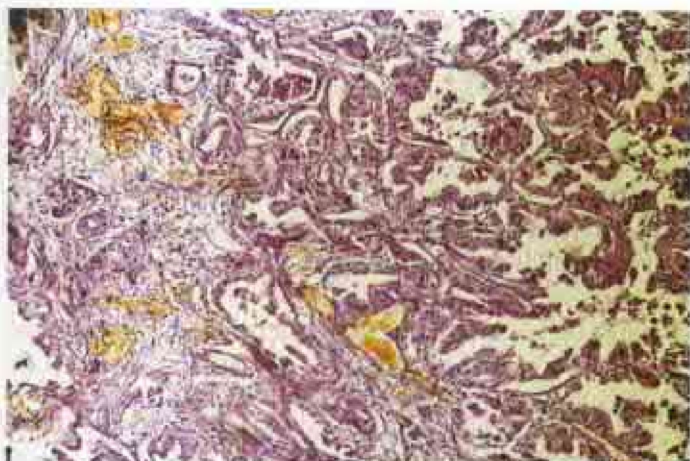



*Figura 11.9*
Cancer bronşioloalveolar varianta difuză
A - radiografia toracică în incidenţa PA cu 2 luni până la internare: accentuarea desenului pulmonar pe dreapta câmpurile mediu şi inferior, semnul siluetei cardiace pe dreapta;
B, C - radiografia toracică în incidenţele PA şi laterală dreaptă la internare: opacităţi pulmonare de tip interstiţial-nodular pe dreapta câmpurile mediu şi inferior;
D – CT toracic (fereastra pulmonară) peste 3 săptămâni de la internare: consolidarea pulmonară întinsă pe dreapta în S6, 9, 10 cu o cavitate în centru şi ganglioni limfatici bronhopulmonari măriţi moderat;
E - radiografia toracică în incidenţa PA peste 2 luni de la internare decelează extinderea procesului infiltrativ cu diseminare bilaterală preponderent câmpurile medii şi inferioare.
F - celulele tumorale de formă cubică, columnară se dispun pe pereţii spaţiilor aerogene preexistente, formând structuri papilifere. CBA are creştere infiltrativă, difuză, folosind arhitectonica ţesutului pulmonar în calitate de schele, fără a distorsiona şi fără a distruge interstiţiul pulmonar. Septurile interalveolare sunt îngroşate din contul proliferării tumorale, lumenul lor devine dilatat cu elemente papilifere, stroma conjunctivă a sacilor alveolari şi elementele vasculare rămân nemodificate.

Mai des pneumonia comunitară trebuie diferenţiată cu formele acute şi subacute ale pneumonitelor interstiţiale idiopatice - pneumonita interstiţială acută, pneumonita organizantă criptogenică şi exacerbarea fibrozei pulmonare idiopatice (FPI).

Diagnosticul definitiv de pneumonită interstiţială idiopatică este unul clinico-radiologic (HRCT) cu o confirmare histologică.

Diagnosticul corect în pneumonitele interstiţiale necesită o abordare complexă, cu implicarea clinicienilor, a radiologilor, funcţionaliştilor, imagiştilor şi morfologilor [21,43]. Managementul corect al pneumopatiilor interstiţiale difuze include biopsia pulmonară chirurgicală ca fiind abordarea diagnostică cea mai sensibilă şi cea mai specifică, atunci când diagnosticul nu poate fi stabilit veridic doar din informaţia clinicoradiologică [2,20,24,33].

Introducerea în practica clinică a HRCT pulmonar a redus frecvenţa biopsiilor pulmonare diagnostice, fiind preferate metodele neinvazive de diagnostic la pacienţii taraţi, ale căror deficienţe organice afectează rata complicaţiilor postoperatorii şi pronosticul [23,24,33].

***Fibroza pulmonară idiopatică*** (FPI) este definită ca o formă specifică de pneumonită interstițială fibrozantă cronică, asociată la biopsia pulmonară cu manifestarea histologică de pneumonită interstițială comună (*usual interstitial pneumonia* - UIP).

FPI are o evoluție cronică, debut insidios preponderent la persoanele cu vârsta peste 50 ani. Majoritatea pacienților la prima adresare afirmă durata bolii de cel puțin 6 luni cu dispnee, tuse seacă. Implicarea pulmonară (HRCT/CT) inițial poate fi focală, ulterior progresează spre *pattern*-ul clasic cu caracter reticular, repartiție bibazilară, subpleurală [7,33,34].

Unii pacienți (până la 10% din toți bolnavii cu FPI) imprevizibil pot dezvolta o agravare rapidă a insuficienței respiratorii, denumită exacerbare a FPI (sau forma acută a FPI) cu o rată a letalității de 70-80% pe parcursul primei luni [7,14,25,44].Obiectiv pot fi semnalate crepitația la sfârșitul inspirului, iar testele de laborator sugerează o infecție - sporește numărul neutrofilelor, VSH, proteina C-reactivă, fibrinogenul. LDH seric crescut indică leziunea pulmonară acută. Pot fi identificați factori precipitanți:

- infecțiile;
- reducerea incorectă a dozelor de steroidieni;
- utilizarea medicamentelor capabile să inducă pneumonita interstițială (de exemplu, anticanceroase);
- metode invazive de diagnostic și tratament (biopsia pulmonară transbronșică, lavajul bronhoalveolar, biopsia chirurgicală);
- expunerea la radiații;
- pneumotoracele [14,25].

Exacerbarea FPI trebuie suspectată în cazurile când pe parcursul unei luni se atestă agravarea dispneei, apariția opacităților "în sticlă mată" sau opacităților infiltrative bilateral pe radiogramă cu agravarea tabloului radiologic preexistent, reducerea importantă a $PaO_2$ [7,21].

Pe imaginile HRCT deteriorarea rapidă se manifestă prin opacități "în sticlă mată" difuze sau periferice, care necesită diferențiere clinică de o infecție virală sau cu *Pneumocystis* [7,23].

Proteina C-reactivă și LDH sunt considerați markeri ce corelează cu severitatea leziunii.

Leziunea alveolară acută (identificată morfologic prin formarea de membrane hialine) este cea mai frecventă leziune determinată la biopsie, care însă este suprapusă pe leziunile histologice tipice pentru UIP (eterogenitate temporospațială, multiple focare fibroblastice, "fagure"). Infiltrația inflamatorie interstițială masivă sau prezența inflamației granulomatoase sugerează existența unei pneumonite prin hipersensibilizare, a pneumoconiozei, pneumonitei induse de medicamente, pneumoniei (din agenți infecțioși) sau a unei patologii vasculare colagenice. În caz de suspecție a unei patologii infecțioase se aplică colorații specifice pentru identificarea agenților infecțioși respectivi, în special pentru *Pneumocystis jiroveci*.

Cele mai importante complicații ale fibrozei pulmonare idiopatice sunt infecțiile (*Pneumocystis jiroveci, Mycobacterium avium, Aspergillus*), cancerul pulmonar și deteriorarea rapidă.

***Pneumonita interstițială acută*** (sindromul Hamman-Rich) este o leziune pulmonară rară, rapid progresivă (fulminantă), cu debut acut, la un individ anterior sănătos [38]. Etiopatogenia rămâne necunoscută, boala evoluează în două stadii - de inflamație exsudativă și de fibrozare.

Debutul bolii este asemănător infecției virale a căilor respiratorii superioare cu mialgii, artralgii, febră, frisoane, stare de rău general, iar obiectiv - semne de consolidare pulmonară extinsă. Dispneea severă de efort se instalează în câteva zile și la prima adresare la medic (timpul de la apariția simptomelor până la adresare este până la 3 săptămâni) este asociată cu semnele de consolidare pulmonară extinsă cu multiple raluri umede difuze [7].

HRCT mai frecvent evidențiază arii de consolidare alveolară sau opacități "în sticlă mată", dilatări bronșice, distorsiuni de arhitectonică. Întinderea zonei de opacități "în sticlă mată" corelează cu durata bolii. Opacitățile "în sticlă mată", în stadiile inițiale sunt bilaterale, în focar, cu arii de lobuli neafectați, fapt ce conferă un tablou "geografic" caracteristic. În stadiul mai tardiv ariile de consolidare tind să fie înlocuite prin opacități "în sticlă mată" [26,30].

Testele pulmonare demonstrează un *pattern* restrictiv cu reducerea capacității de difuziune a CO. Hipoxemia se dezvoltă rapid până la insuficiență respiratorie și poate fi refractară la administrarea de oxigen. Deseori este necesară ventilația mecanică.

Majoritatea pacienților corespund completamente criteriilor diagnosticului de SDRA: debut acut, opacități difuze bilateral la examenul radiologic, presiunea în capilarul pulmonar sub 18 *mm Hg* și/sau lipsa semnelor clinice de presiune crescută în atriul stâng [46].

Stabilirea diagnosticului necesită prezența unui sindrom clinic de detresă respiratorie a adultului idiopatic și confirmarea morfopatologică a unei leziuni alveolare difuze (DAD - *diffuse alveolar damage*), care practic nu poate fi distinsă de *pattern*-ul histologic al SDRA de altă cauză (sepsis, șoc *etc.*) [2].

Pronosticul este nefavorabil - decesul survine în peste 50-80% cazuri (majoritatea în primele 1-2 luni), în pofida tratamentului [1,2].

AIP trebuie diferențiată de SDRA de origine cunoscută din sepsis, șoc, infecții (în special, pneumoniile cu citomegalovirus sau cu pneumocist), precum și de alte afecțiuni pulmonare severe ca sindroamele de hemoragie alveolară, pneumonita eozinofilică acută, COP, pneumopatiile rapid progresive din colagenoze (în special, artrita reumatoidă și polimiozita), pneumonitele induse de medicamente. În favoarea originei infecțioase pledează granuloamele, focarele de necroză și abcesele pulmonare. Se pot aplica colorații speciale pentru identificarea agenților infecțioși [2,7,26,38].

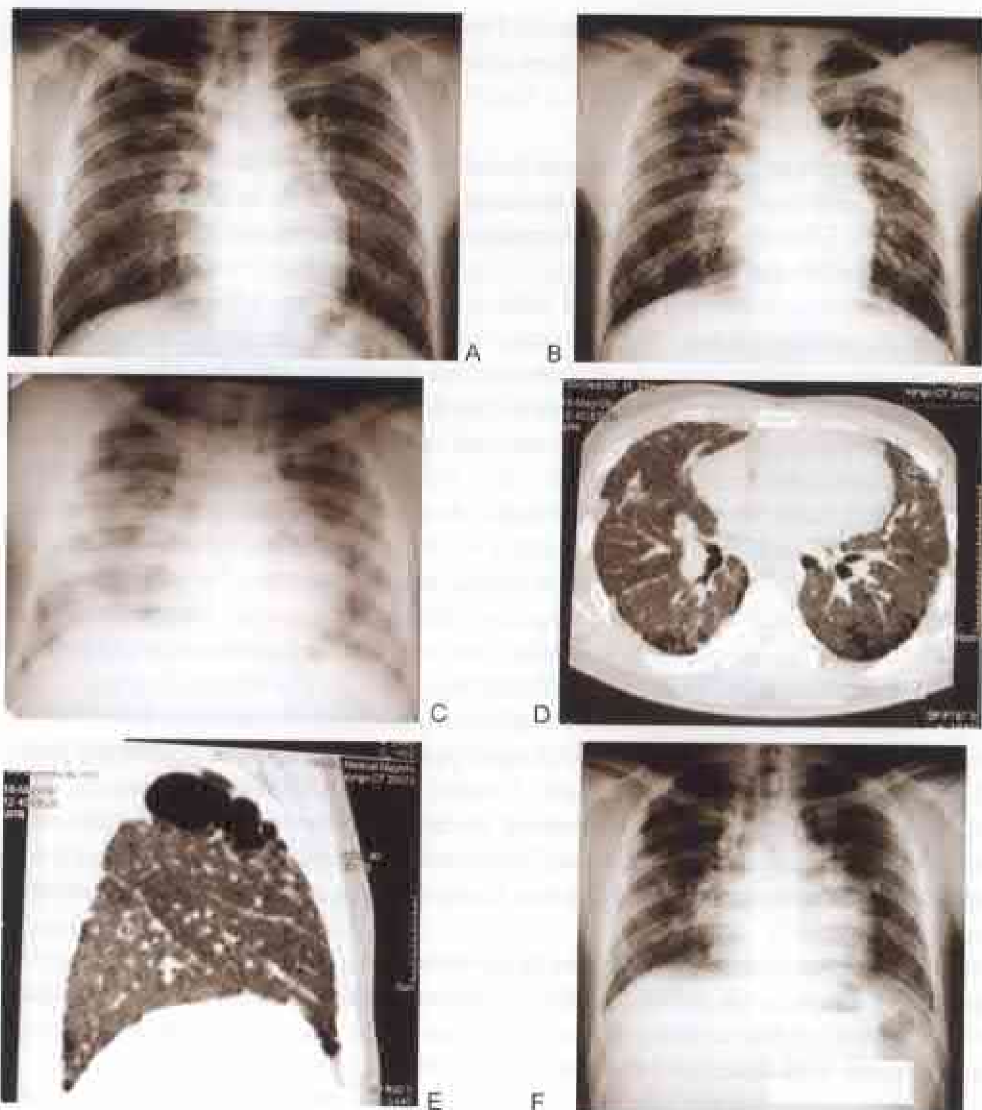
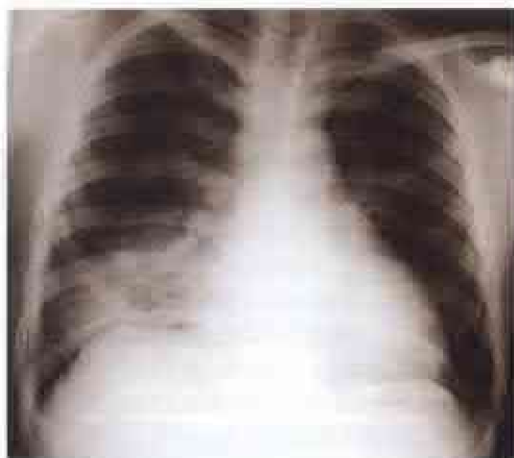
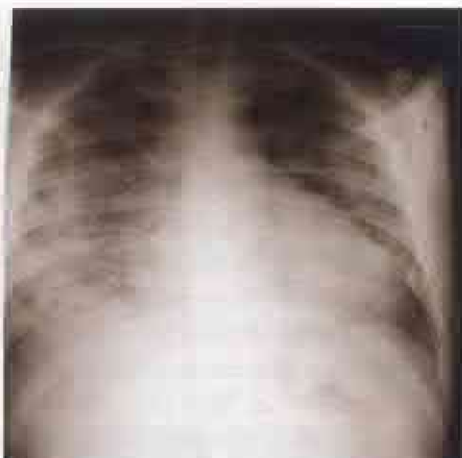



*Figura 11.10*
Fibroză pulmonară idiopatică, exacerbare.
Pacient, 23 ani, cu dispnee progresivă, tuse uscată. Sindromul de diseminare (A) atribuit tuberculozei. Dinamica radiologică negativă (B) la 1,5 luni de tratament antituberculos a indicat biopsia pulmonară, refuzată de pacient. După 2 ani fără tratament spitalizat cu hipoxemie severă ($PaO_2$ 58 *mmHg*) și opacități bilaterale, extinse, confluente, ocupând toată aria pulmonară (C). HRCT pulmonară (D,E) prezintă distorsionare severă a arhitectonicii pulmonare (bule gigante în regiunea apicală pe dreapta, "fagure de miere" subpleural bilateral, îngroșarea septurilor interlobare și interlobulare, bronșiectazii de tracțiune - *pattern* imagistic caracteristic pentru UIP) și prezența opacităților "în sticlă mată" pe toată aria pulmonară. Diagnosticată exacerbarea FPI. Sub corticoterapie și oxigenoterapie stabilizat în 2 săptămâni. Radiografia repetată la 24 zile (F) de la prima (C) evidențiază reducerea vădită a opacităților "în sticlă mată".



A



B



C

*Figura 11.11*

Exacerbarea fibrozei pulmonare idiopatice ca şi primă manifestare a bolii.
Pacient, 36 ani, internat de urgenţă cu manifestările sindromului de impregnare infecţioasă şi dispnee progresivă severă, obiectiv sindrom de condensare pulmonară bilateral. Radiografic (A) condensare pulmonară pe dreapta. Diagnosticată pneumonia comunitară bilaterală cu evoluţie severă, iniţiat tratamentul antibacterian cu 3 antibiotice, dar în dinamică se atestă agravarea stării pacientului cu progresarea hipoxemiei şi a infiltraţiilor pulmonare (B - radiografia repetată la 2 zile, C - radiografia la a 10-a zi). Deces la a 11-a zi de spitalizare. Necroptic *pattern* histologic de pneumonită interstiţială comună (multiple focare fibroblastice, îngroşarea septurilor alveolare, microfagure, hiperplazia pneumocitelor tip II) şi manifestările leziunii alveolare difuze - DAD (membrane hialine, tromboza vaselor), care atestă exacerbarea fibrozei pulmonare idiopatice.

***Pneumonita organizantă*** (PO) morfologic este definită prin prezența în spațiile aeriene distale a mugurilor din țesut de granulație, ce apar predominant în interiorul spațiilor alveolare, dar destul de frecvent sunt prezente și în lumenul bronșiolelor (bronșiolita obliterantă). Acest *pattern* morfologic nu este specific pentru o anumită boală sau cauză, dar reflectă un tip al procesului inflamator pulmonar ca și consecință a injuriei (leziunii) pulmonare [2,15,13,42].

PO a fost mult timp descrisă în contextul infecțiilor pulmonare, pentru câteva decade fiind considerată ca și dovadă histopatologică nesemnificativă a unei infecții necunoscute. Studii sporadice indicau un interes continuu pentru această entitate, astfel că în 1980 PO a obținut un statut mai important, cu manifestări clinicoradiologice specifice. Deși primele descrieri datează din a doua jumătate a secolului XIX, în lecțiile lui Charcot J.M. la Paris [11] din 1877-1878, conceptul de pneumonită organizantă (termenul descriind *pattern*-ul histologic) a apărut sub diferite denumiri la începutul secolului 20. Milne (anterior erei de antibioticoterapie), în baza necropsiei pacienților decedați de pneumonie pneumococică, descria un tip de pneumonie, în care, în loc de resorbția exsudatului inflamator în alveole se atesta organizarea lui și substituirea cu țesut fibros. Materialul intraalveolar, inițial constituit din fibrină, ulterior era colonizat de fibroblaști și substituit prin țesut conjunctiv [35]. Mugurii intraalveolari ai țesutului de granulație (constituiți din miofibroblaști, fibroblaști și matricea cu țesut conjunctiv, în special colagen) reprezintă atributul principal al PO.

*Diagnosticul etiologic*

PO se clasifică în trei categorii funcție de etiologie: PO de etiologie cunoscută, PO de etiologie necunoscută, dar care apare într-un context clinic relevant (maladie de sistem) și PO criptogenică (COP). Nu există distincții clinicoimagistice evidente între PO criptogenică și cea secundară.

Fiind un proces inflamator nespecific, modificările morfologice de pneumonită organizantă se pot observa în pneumonia infecțioasă, în abcesul pulmonar, empiem, cancerul pulmonar, bronșiectazii, pneumonia prin aspirație, SDRA, infarctul pulmonar, sindromul lobului mediu *etc.*

Infecțiile sunt o cauză frecventă a pneumonitei organizante. În afară de pneumococ, un șir de alți agenți infecțioși (bacterii, virusuri, paraziți și fungi) pot produce pneumonită organizantă din inflamație infecțioasă, ce nu se rezolvă [20,35].

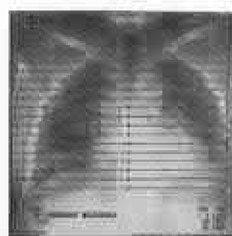
Au fost raportate cazuri de pneumonită organizantă la gravidele HIV infectate, aflate sub tratament cu lamivudină și zidovudină, la care pneumonita se rezolva sub corticoterapie.

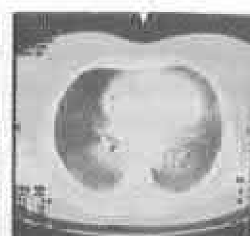
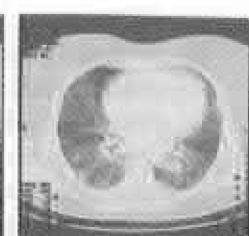
Agenții infecțioși pot induce și un proces imunopatologic secundar, un exemplu fiind pneumonita reumatică, în care Masson pentru prima dată a descris conglomeratele intraalveolare, denumindu-le "muguri conjunctivi" ("*bourgeons conjonctifs*") .

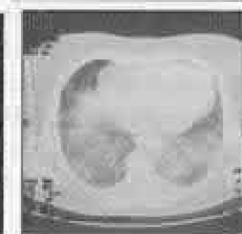
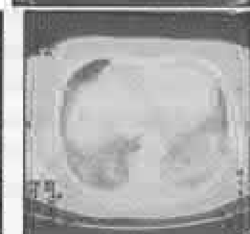
Pneumonita organizantă poate fi indusă și de medicamente sau de radioterapie. La pacienții cu transplant pulmonar sau de măduvă osoasă PO este considerată ca și manifestare pulmonară a unui proces inflamator și/sau imun asociat bolii de bază, dar


A


B



C


D

*Figura 11.12*
Pneumonită interstițială acută (*sindromul Hamman-Rich*) la o pacientă de 47 ani cu debut acut pseudogripal și progresare rapidă a insuficienței respiratorii.
A - radiografia efectuată la momentul internării prezintă opacități pulmonare în câmpurile pulmonare inferioare bilateral.
C - CT pulmonar efectuat peste 2 zile determină afectare bilaterală, mai pronunțată în câmpurile pulmonare inferioare, opacități "în sticlă mată" cu o distribuție maculoasă ce alternează cu arii de consolidare pulmonară (bronhograma aerică).
B - radiografia efectuată peste 25 zile de tratament cu doze mari de steroizi determină o dinamică pozitivă cu resorbția vădită a infiltratelor pulmonare.
D - la radiografia efectuată peste 1 an leziuni pulmonare lipsesc.

nu trebuie neglijat rolul sinergic al iatrogeniei sau infecției, în aceste condiții etiologia PO fiind plurifactorială. În colagenoze, pe lângă *pattern*-ul pneumonitei organizante, se mai observă și modificări histologice caracteristice altor forme de PII, mai des este vorba de NSIP.

PO poate fi în asociere cu multiple patologii hematologice și malignități: leucemia limfoblastică acută, leucemia mielomonocitară cronică, sindromul mielodisplastic, sindromul Evans, sarcomul Ewing, boala Hodgkin.

Alte boli, în care se observă *pattern*-ul histologic de pneumonită organizantă, sunt poliarterita nodoasă, sindromul Sweet, boala Behcet, afecțiunile tiroidiene și sarcoidoza.

Prin urmare, diagnosticul de COP se stabilește în baza modificărilor radiologice tipice în contextul clinic sugestiv și în lipsa manifestărilor altor boli ca:

- pneumonia bacteriană;
- SDRA;
- pneumonita eozinofilică cronică;
- pneumonita prin hipersensibilizare;
- pneumonita medicamentoasă;
- colagenozele.

Pneumonita organizantă criptogenică (COP - *criptogenic organizing pneumonia*), anterior cunoscută cu denumirea de bronșiolită obliterantă cu pneumonită în organizare (BOOP - *bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*), în ciuda rarității sale relative, în scurt timp a devenit o afecțiune obișnuită, care era în special agreată de clinicieni, datorită ameliorării sale prompte sub tratament steroidian.

Deși leziunile pulmonare în COP sunt preponderent intraalveolare, conform consensului internațional (ATS/ERS) din 2002, pneumonita organizantă criptogenică a fost inclusă în clasificarea pneumonitelor interstițiale idiopatice (PII), din următoarele considerente:

- natura sa idiopatică;
- posibile confuzii cu alte forme ale PII;
- trăsături morfologice de inflamație interstițială în ariile implicate [2].

Termenul de bronșiolită obliterantă cu pneumonită în organizare (BOOP) a fost abandonat, fiind utilizat termenul pneumonită organizantă, ce reflectă particularitățile esențiale ale bolii - organizarea în alveole și în ducturile alveolare (*organizing pneumonia*), iar organizarea în bronșiole (*bronșiolita obliterantă polipoidă*) fiind o trăsătură minoră accesorie.

Incidența formei idiopatice de pneumonită organizantă (COP) nu este cunoscută, însă în statisticile spitalelor mari se raportează 6-7 cazuri la 100 000 spitalizări. COP afectează în egală măsură bărbații și femeile. Sunt afectate persoane de toate vârstele, dar mai frecvent persoanele cu vârsta medie de 55 ani.

Aproximativ 50% dintre pacienți se prezintă inițial cu semne de gripă, urmate de o perioadă scurtă de câteva luni caracterizate prin tuse persistentă neproductivă, dispnee de efort, subfebrilitate, anorexie și scădere ponderală.

Simptome mai rare sunt junghiul toracic și hemoptizia. În PO idiopatică, tusea și dispneea, de obicei, sunt moderat exprimate, rar au fost raportate cazuri cu hemoptizie și detresă respiratorie [27,36]. În 16% cazuri au fost identificate asocierea colagenozelor și în 17% expunere la toxice inhalatorii [18,40].

Examenul fizic al cutiei toracice relevă crepitații fine la majoritatea pacienților. Hipocratismul digital nu este caracteristic. VSH de obicei, este majorat, iar testele funcționale pulmonare atestă modificări restrictive. $DL_{CO}$ este micșorat, hipoxemia de efort fiind frecventă. Radiografia cutiei toracice prezintă mai frecvent opacități infiltrative bilaterale neomogene (68%), urmate de opacități liniare (15%), în 12% cazuri fiind prezente ambele tipuri de opacități (infiltrații neomogene și opacități reticulonodulare), în 6% opacități reticulonodulare [28].

Forma de PO rapid progresivă are un prognostic sumbru [12] și uneori clinic este dificil de a o diferenția de pneumonita interstițială acută (AIP), astfel că efectuarea biopsiei pulmonare cât mai precoce cu inițierea tratamentului steroidian majorează șansa de supraviețuire [37]. Această formă poate apărea la indivizi anterior sănătoși sau poate fi asociată maladiilor de sistem. Evoluția bolii poate fi galopantă, cu durata simptomatologiei de 1-3 zile și instalarea insuficienței respiratorii acute [39]. În cazurile fatale, poate fi identificat un proces fibrotic preexistent.

Mai frecvent în cazurile fatale este vorba de PO secundară. PO idiopatică cu evoluție rapid progresivă are un prognostic mai favorabil.

O treime dintre pacienții cu PO tratați mai puțin de un an pot avea recurențe ale bolii. Însă, PO poate fi tratată cu aceleași doze de prednisolon la următoarele recidive ale bolii [16]. PO nonresponsivă poate fi secundară sau poate fi asociată cu altă boală; sau poate fi o combinație COP cu UIP/FPI, unde asocierea leziunilor fibrotice determină ineficacitatea corticosteroizilor.

*Tabelul 11.1*

**ETIOLOGIA INFECȚIOASĂ A PNEUMONITEI ORGANIZANTE**

| *Bacterii* | *Virusuri* | *Fungi* |
|---|---|---|
| *Burkholderia cepacia*<br>*Chlamydia pneumoniae*<br>*Coxiella burnetii*<br>*Legionella pneumophila*<br>*Mycoplasma pneumoniae*<br>*Nocardia asteroides*<br>*Pseudomonas aeruginosa*<br>*Serratia marcescens*<br>*Staphylococcus aureus*<br>*Streptococcus pneumoniae* | *Adenovirus*<br>*Cytomegalovirus*<br>*Herpes virus*<br>*HIV*<br>*Virusul gripal*<br>*Virusul paragripal*<br>*Respiratory syncytial virus* | *Cryptococcus neoformans*<br>*Penicillium janthinellum*<br>*Pneumocystis jiroveci* |

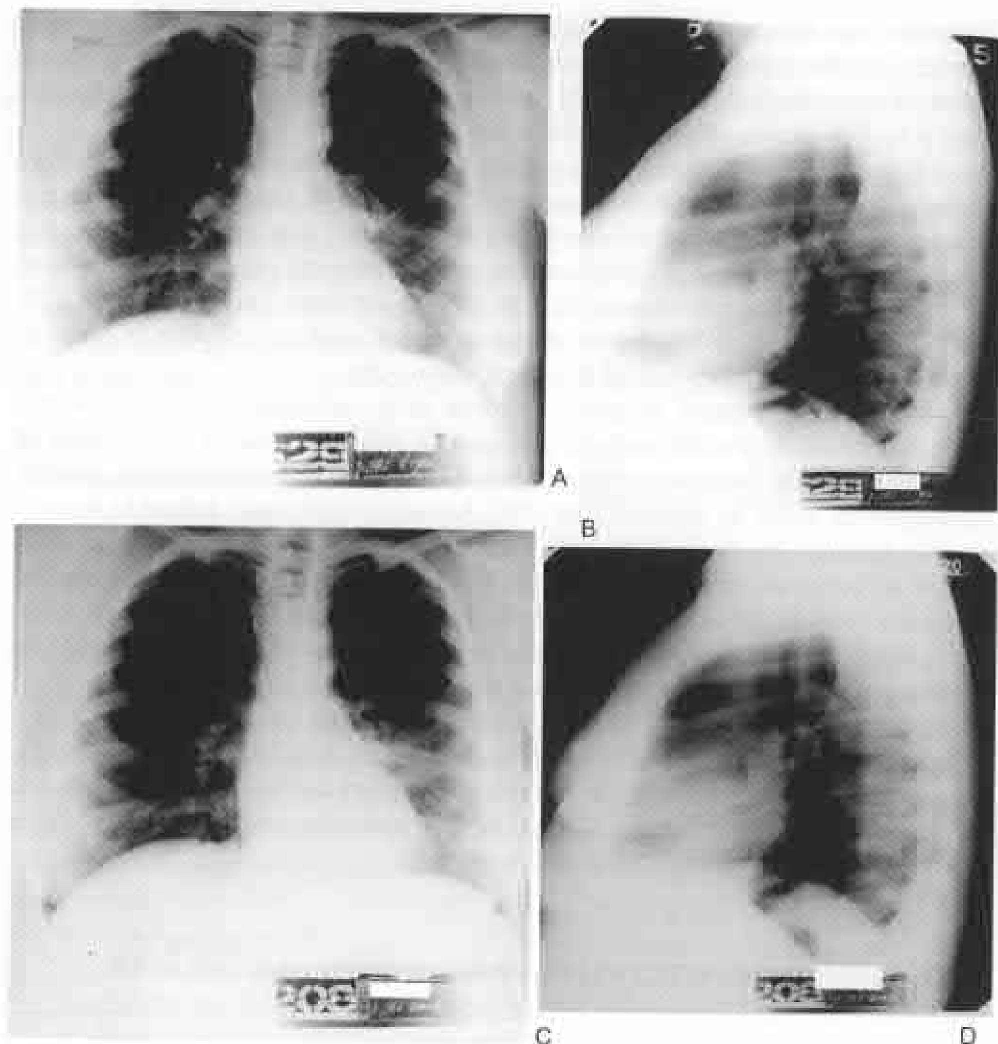


*Figura II.13*

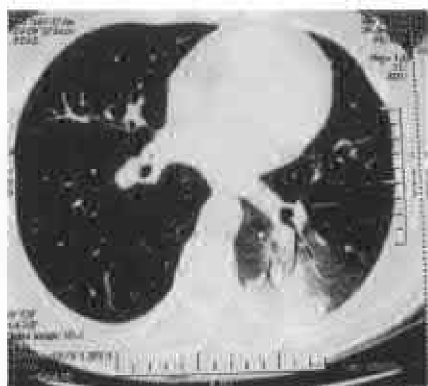
Pneumonie comunitară lobul inferior pe stânga prin *M. pneumoniae* complicată cu pneumonită organizantă secundară.

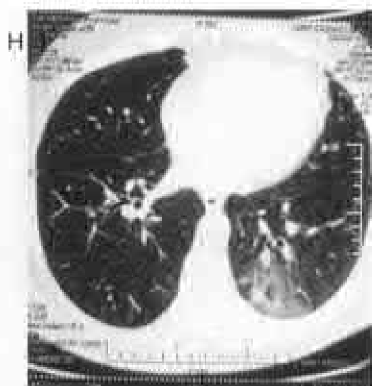
A, B - radiografia efectuată la momentul internării (a 14-a zi de boală) prezintă opacităţi reticulare şi opacităţi în sticlă mată în segmentele lobului inferior pe stânga, deformarea hilului stâng.

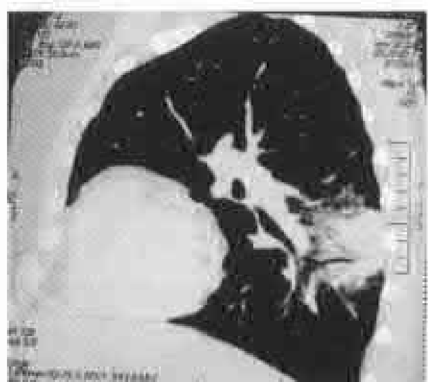
C, D - radiografia repetată peste 8 zile evidenţiază persistenţa infiltraţiilor pulmonare, ceea ce a determinat necesitatea diagnosticului diferenţial cu neoplasmul pulmonar (cancerul pulmonar central a fost exclus prin bronhoscopie).

E, F, G - HRCT (22 zi de boală) prezintă sindrom de condensare pulmonară, bronhogramă şi alveologramă aerică, necesar de diferenţiat cu cancerul bronşioloalveolar şi pneumonita organizantă secundară infecţiei (pacienta a refuzat biopsia pulmonară, s-a indicat tablete prednisolon 10 mg/zi, control în dinamică).

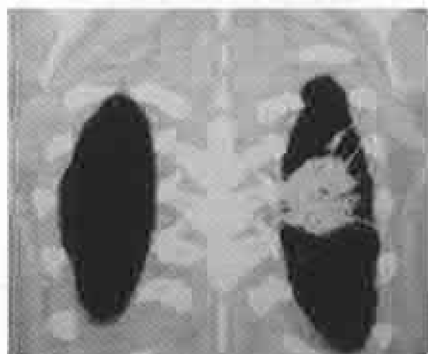
H, I, K - HRCT repetat la o lună de la primul evidenţiază o dinamică pozitivă, sunt prezente opacităţi "în sticlă mată", resorbţia lentă a infiltraţiei pulmonare fiind explicată prin dezvoltarea pneumonitei organizante secundare.

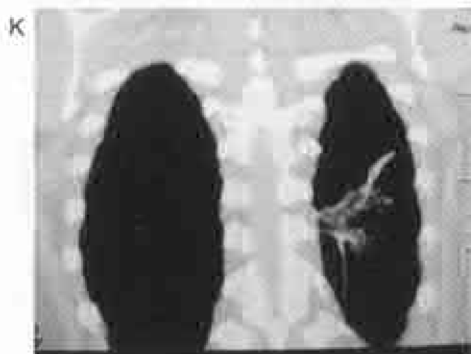

E

H



F

I



G

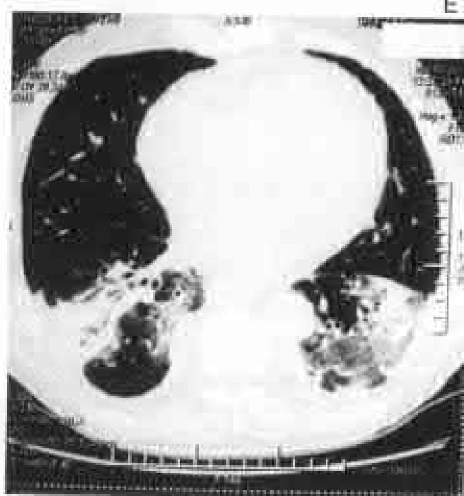
K


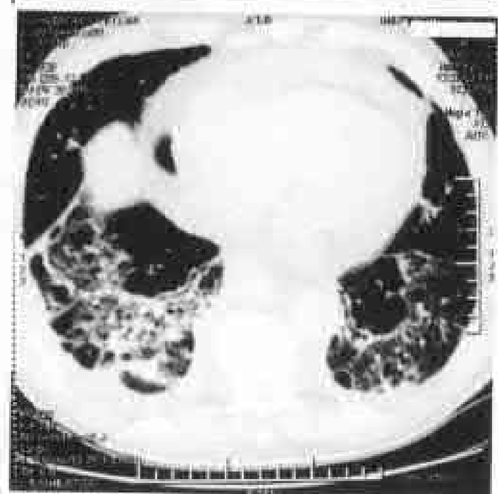

A

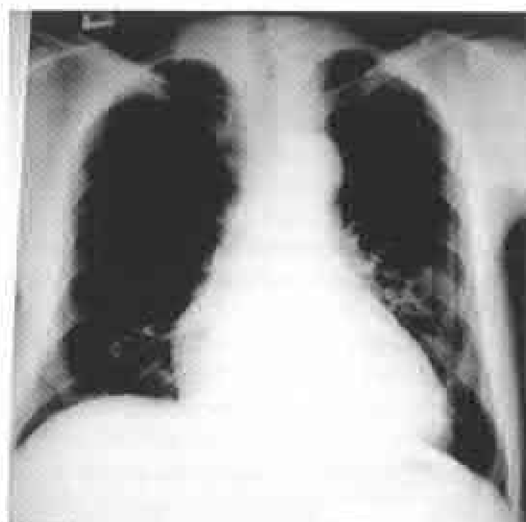

B


C


D


E


F



G



H

*Figura II.14*

Pneumonită organizantă criptogenică.

Pacient 78 ani, internat pentru dispnee progresivă, tuse umedă, periodic hemoptizie neînsemnată. Sindrom de impregnare infecţioasă lipseşte. Radiografia cutiei toracice (A) la momentul internării după administrarea antibioterapiei pentru 8 zile (ceftriaxon i/m) la domiciliu, prezintă opacităţi contur imprecis, neomogene în câmpurile pulmonare inferioare şi medii bilateral, hemidiafragmul drept ascensionat, sinusul costo-diafragmal drept este obliterat. Profilul drept (B) prezintă localizarea opacităţii în lobul inferior şi îngroşarea pleurei interlobare.

HRCT la 4 zile de la radiografie (C - F) prezintă opacităţi infiltrative, cu localizare prepoderent periferică, bronhogramă şi alveologramă aerică şi arii de fibroză cu opacităţi în "sticlă mată", opacităţi reticulare, bronşiectazii de tracţiune. Suspectată pneumonita organizantă criptogenică (biopsia n-a fost efectuată din cauza patologiei cardiace), indicat prednisolon 40 *mg per os*. Radiografia efectuată la 10 zile de tratament (G,H) prezintă o dinamică pozitivă cu resorbţie evidentă a infiltraţiilor pulmonare.

## *Bibliografie*


1. Ambrosini V., Cancellieri A., Chilosi M., et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. Eur Respir J 2003;22:821-826.
2. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:277-304.
3. Aquino S.L., Chiles C., Halford P. Distinction of consolidative bronchioloalveolar carcinoma from pneumonia: do CT criteria work? Am J Roentgenol 1998;171:359-363.
4. Auerbach S.H., Mims O.M., Goodpasture EW. Pulmonary fibrosis secondary to pneumonia. Am J Pathol 1952;28:69-87.
5. Bakley J.E., Green M.R. Bronchioloalveolar carcinoma. J Clin Oncol 1996;14:2377-2385.

6. Botnaru V. Rusu D., Gavriliuc A., şi col. Dificultăţi de diagnostic diferenţial al infiltraţiei pulmonare survenite la un pacient cu pericardită constrictivă de origine tuberculoasă. Materialele conferinţei, Instituţia Medico-Sanitară Publică Spitalul Clinic Municipal Sf. Arhanghel Mihail (55 ani)", Chişinău 2006, pp. 72-77.
7. Botnaru V. Pneumonitele interstiţiale idiopatice. Chişinău 2007, 220 p.
8. Botnaru V., Zlepca V. Tuberculoza pulmonară. În: Pneumologie. Chişinău 2009, p.379-414
9. Carretta A., Canneto B., Calori G., et al. Evaluation of radiological and pathological prognostic factors in surgically-treated patients with bronchoalveolar carcinoma. Eur J Cardiothorac Surg 2001;20:367-371.
10. Casey K. Neoplastic mimics of pneumonia. Semin Respir Infect 1995;10:131-142.
11. Charcot J. Des pneumonies chroniques. Rev Mensuelle Med Chir 1878;2:776-790.
12. Cohen A.J., King T.E., Downey G.P. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1670-1675.
13. Colby T.V. Pathologic aspects of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Chest 1992;102:38S-43S.
14. Collard H.R., Moore B.B., Flaherty K.R., et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:636–643.
15. Cordier J.F. Organising pneumonia. Thorax 2000;55:318-328.
16. Davison A.G., Heard B.E., McAllister W.A., Turner-Warwick M.E. Cryptogenic organizing pneumonitis. Q J Med 1983;52:382-394.
17. Didilescu C., Marica C. Algoritm de diagnostic şi tratament în infecţiile căilor respiratorii inferioare. Bucureşti 2001, 151p.
18. Douglas W.W., Tazelaar H.D., Hartman T.E., et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1182-1185.
19. Du Bois R., King T.E. Jr. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the inter stitial pneumonias. Thorax 2007;62:1008–1012.
20. Fishbein M.C. Diagnosis: to biopsy or not to biopsy: assessing the role of surgical lung biopsy in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2005;128:520S–525S.
21. Flaherty K.R., King T.E. Jr, Raghu G., et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? Am J Respir Crit Care Med 2004;170:904–910.
22. Flaherty K.R., Toews G.B., Travis W.D., et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. Eur Respir J 2002;19:275–283.
23. Gotway M.B., Freemer M.M., King T.E .Jr. Challenges in pulmonary fibrosis: use of high resolution CT scanning of the lung for the evaluation of patients with idio pathic interstitial pneumonias. Thorax 2007;62:546–553.
24. Hunninghake G.W., Zimmerman M.B., Schwartz D.A., et al. Utility of a lung bi opsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:193–196.
25. Hyzy R., Huang S., Myers J., et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2007;132:1652–1658.

26. Ichikado K., Johkoh T., Ikezoe J., et al. Acute interstitial pneumonia: high-resolution CT findings correlated with pathology. Am J Roentgenol 1997;168:333–338.
27. Iwanaga T., Hirota T., Ikeda T. Air leak syndrome as one of the manifestations of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Ann Intern Med 2000;39:163-165.
28. Izumi T., Kitaichi M., Nishimura K., Nagai S. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: clinical features and differential diagnosis. Chest 1992;102:715-719.
29. Johnson J.L. Slowly resolving and nonresolving pneumonia: questions to ask when response is delayed. Postgrad Med 2000;108(6):115-122.
30. Katzenstein A.L., Myers J.L., Mazur M.T. Acute interstitial pneumonia. A clinico pathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. Am J Surg Pathol 1986;10:256–267.
31. Kondoh Y., Taniguchi H., Kawabata Y., et al. Acute exacerbation in idiopathic pul monary fibrosis: analysis of clinical and pathologic findings in three cases. Chest 1993; 103:1808–1812.
32. Lee K.S., Kim Y., Han J., et al. Bronchioloalveolar carcinoma: clinical, histopatho logic and radiologic findings. Radiographics 1997;17:1345-1356.
33. Lynch D.A., Travis W.D., Muller N.L., et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. Radiology 2005;236:10–21.
34. Martinez F.J., Safrin S., Weycker D., et al. The clinical course of patients with idio pathic pulmonary fibrosis. Ann Intern Med 2005;142:963–967.
35. Milne L. Chronic pneumonia (including a discussion of two cases of syphilis of the lung). Am J Med Sci 1911;142:408-438.
36. Mroz B.J., Sexauer W.P., Meade A, Balsara G. Hemoptysis as the presenting symp tom in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Chest 1997;111:1775-1778.
37. Nizami I.Y., Kissner D.G., Visscher D.W., Dubaybo BA. Idiopathic bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia: an acute and life-threatening syndrome. Chest 1995;108: 271-272.
38. Olson J., Colby T.V., Elliott .CG. Hamman-Rich syndrome revisited. Mayo Clin Proc 1990; 65:1538–1548.
39. Perez de Llano L.A., Soilan J.L., Garcia Pais M.J., et al. Idiopathic bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia presenting with adult respiratory distress syn drome. Respir Med 1998;92:884-886.
40. Safadi R., Berkman N., Haviv Y.S., et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the lung presenting as bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Leuk Lymphoma 1997;28:209-213.
41. Sider L. Radiographic manifestations of primary bronchogenic carcinoma. Radiol Clinics N Am 1990;28:583-596.
42. Sulavik S.B. The concept of "organizing pneumonia". Chest 1989;96:967-969.
43. Thomeer M., Demedts M., Behr J., et al. Multidisciplinary interobserver agreement in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2008;31:585–591.
44. Tomiyama N., Muller N.L., Johkoh T., et al. Acute respiratory distress syndrome and acute interstitial pneumonia: comparison of thin-section CT findings. J Comput Assisst Tomogr 2001;25:28–33.

45. Travis W.D., Colby T.V., Corrin B., et al. Histological typing of lung and pleural tumours, 3rd ed. Berlin, Springer, 1999.
46. Vourlekis J.S., Brown K.K., Cool C.D., et al. Acute interstitial pneumonitis. Case series and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2000;79:369–378.
47. Мишин В.Ю., Дейкина О.Н. Туберкулез легких и пневмония. В: Клинические рекомендации: внебольничная пневмония у взрослых. Под редакцией Чучалина А.Г., Синопальникова А.И. Москва, «Атмосфера» 2005 г., с.126-155.

*Capitolul XII*

# MANAGEMENTUL PNEUMONIILOR COMUNITARE

## EVALUAREA SEVERITĂŢII PNEUMONIEI COMUNITARE. CRITERII DE SPITALIZARE

Evaluarea severităţii bolii este cheia managementului PC. De rezultatul stratificării riscului de evoluţie nefavorabilă a bolii depinde tactica terapeutică ulterioară, decizia de a spitaliza pacientul (în secţia de profil general sau în SATI), volumul investigaţiilor şi al antibioterapiei [7,43,66].

Elaborarea criteriilor de severitate şi de spitalizare a constituit obiectivul mai multor studii din secolul trecut. Farr şi colegii au constatat riscul sporit (de 21 ori) pentru *exitus* la pacienţii, care prezintă cel puţin doi indici dintre următorii: ureea serică peste 7,14 *mmol/l*, tahipneea peste 30 /minut, TAd sub 60 *mmHg* [21]. Ewing şi coautorii au demonstrat riscul decesului de 6 ori mai mare la bolnavii cu cel puţin unul dintre factorii de risc: FCC peste 90 bătăi, TAs sub 80 *mmHg*, LDH-ul seric peste 260 *U/l* [19]. Până la moment multiple studii au evidenţiat, prin analiză univariată, peste 40 parametri clinici, de laborator, factori de teren, care se asociază cu un risc sporit de mortalitate din PC (doar unii dintre aceşti factori au fost confirmaţi ca şi predictori ai decesului din PC în analiza multivariată).

Evaluarea severităţii PC este mult influenţată de experienţa clinicianului, adeseori fiind observate cazurile de subestimare a gravităţii bolii [52]. Iar Fine şi colegii într-un studiu special au semnalat că deseori clinicienii supraestimează riscul de evoluţie nefastă la pacienţii cu PC, fapt care conduce la spitalizări inutile [24]. Aceste concluzii, probabil, au determinat cercetătorii să elaboreze scorul, care ar fi permis medicilor practicieni evaluarea severităţii şi riscului de deces la pacienţii cu PC.

Unul dintre cele mai de amploare studii al predictorilor evoluției pneumoniei comunitare a fost realizat în anul 1997 de către grupul de cercetare PORT (*Pneumonia Patient Outcomes Research Team*). În rezultat Fine și colegii au propus un indice al severității pneumoniei - scorul PSI (*Pneumonia Severity Index*), inițial validat pentru a prezice riscul de deces la pacienții cu PC (*tabelul 12.1*). Scorul include circa 20 criterii - vârsta, comorbiditățile (neoplazii, insuficiența cardiacă congestivă, boala cerebrovasculară, afecțiunile hepatice și afecțiunile renale), unele date clinice (frecvența respiratorie și frecvența cardiacă, valorile tensionale, temperatura corpului, statutul mintal), radiologice și de laborator ($PaO_2$, ureea și creatinina, hematocritul, pH *etc.*) [23]. În conformitate cu scorul PSI pacienții sunt grupați (în funcție de punctele acumulate) în 5 clase de risc de deces. Astfel că pacienții din clasele I-III prezintă un risc redus și sunt potențiali candidați pentru tratamentul la domiciliu. Pacienții din clasa a IV-a, cu risc moderat, sunt spitalizați în secțiile de profil general, iar cei din clasa a V-a prezintă un risc major și vor fi spitalizați respectiv în SATI. Însă PSI are și unele dezavantaje. Punctajul scorului este mult influențat de vârstă și comorbidități, fapt care poate conduce la subestimarea riscului la pacienții tineri. Aprecierea scorului consumă din timpul medicilor (este dificil de calculat, incluzând peste 20 variabile), subînțelege efectuarea testelor de laborator, a examenului radiologic, gazimetriei sângelui arterial - teste în multe țări inaccesibile la nivelul primar de asistență medicală. De asemenea, PSI nu include condițiile sociale și medicale, care au un impact asupra tratamentului sau mortalității. Un neajuns nesemnificativ este sensibilitatea redusă a PSI în aprecierea necesității de spitalizare în SATI. Pentru identificarea pacienților cu risc mic de deces (cu alte cuvinte, pentru a aprecia posibilitatea tratamentului la domiciliu sau necesitatea în spitalizare) PSI este un scor eficient [2,3,16,45]. Astfel că grupul de autori a declarat ulterior că scorul este adresat în special medicilor primari și a recomandat evaluarea (până la calcularea punctajului PSI) condițiilor care pot compromite siguranța tratamentului la domiciliu sau care dictează necesitatea spitalizării - instabilitatea hemodinamică, hipoxemia acută, problemele sociale sau psihiatrice, imposibilitatea de a primi antibacterienele *per os etc.* [49].

Societatea Toracică Britanică în ghidul din 2001 a propus evaluarea severității PC în funcție de prezența criteriilor generale de pronostic nefavorabil (vârsta > 50 ani, boli concomitente) și a patru criterii esențiale (core), reținute prin acronimicul CURB (*confusion*, urea > 19,1 *mg/dl*, *respiratory rate* ≥ 30/minut, *blood pressure* TAs < 90 *mmHg* și/sau TAd ≤ 60 *mmHg*) - confuziile mintale, nivelul sporit al ureei serice, tahipneea și hipotensiunea. Criterii adiționale de pronostic nefavorabil sunt hipoxemia, infiltratele multilobare sau bilaterale la radiografia toracică [41]. Astfel că pacienții, care nu prezintă nici unul dintre criteriile propuse, sunt cu un risc mic al decesului și, de regulă, nu necesită spitalizare, pe când cei, care prezintă cel puțin 2 criterii-core, au o evoluție severă a bolii și trebuie spitalizați.

*Tabelul 12.1*

**SCORUL PSI** *(PNEUMONIA SEVERITY INDEX)*

| *Criteriul* | *Puncte* |
|---|---|
| Vârsta<br>Bărbați<br>Femei | Vârsta (ani) - 0<br>Vârsta (ani) - 10 |
| Ingrijiri medicale specializate (*nursing home*) | 10 |
| Comorbidități<br>Neoplasme<br>Boli hepatice<br>Insuficiență cardiacă congestivă<br>Boli cerebrovasculare<br>Boli renale | 30<br>20<br>10<br>10<br>10 |
| Modificări ale semnelor vitale<br>Confuzie mintală<br>Frecvența respiratorie 30 /minut<br>Tensiunea arterială sistolică < 90 *mmHg*<br>Temperatura corporală < 35°C sau ≥ 40°C<br>Tahicardia ≥ 125 bătăi/minut | 20<br>20<br>20<br>15<br>10 |
| Modificări ale semnelor de laborator<br>Ureea serică ≥ 11 *mmol/l*<br>Sodiul seric < 130 *mmol/l*<br>Glicemia ≥ 250 *mg/dl*<br>Hematocritul < 30% | 20<br>20<br>10<br>10 |
| Schimbări radiologice<br>Epanșament pleural | 10 |
| Parametrii oxigenării<br>pH arterial < 7,35<br>$PaO_2$ < 60 *mmHg*<br>$SaO_2$ < 90% | 30<br>10<br>10 |
| Clasele de risc: I – pacienții cu vârsta sub 50 ani, fără comorbidități, fără modificări ale semnelor vitale; II – ≤70 puncte; III – 71-90 puncte; IV – 91-130 puncte; V – >130 puncte. | |

Scorul CURB a fost dezvoltat în continuare, a fost evaluat în 3 studii prospective realizate în Marea Britanie, Noua Zelandă, Olanda [39]. A rezultat scorul CURB-65 cu 6 variabile: confuzii mintale, ureea, frecvența respiratorie, TAs și TAd, vârsta (peste 65 ani). Pentru fiecare criteriu al scorului a fost propusă aprecierea cu puncte: zero puncte în caz dacă criteriul lipsește, 1 punct - dacă este prezent. Acest model de evaluare actualmente este recomandat pentru aprecierea riscului de deces: risc mic (0-1 puncte), mediu (1-2 puncte), înalt (3-5 puncte) [39]. CURB-65 nu ia în considerație comorbiditățile și extinderea PC.

Deşi acest scor este sensibil, uşor de calculat, totuşi determinarea ureei sangvine nu întotdeauna este accesibilă la nivelul primar de asistenţă medicală. Pentru astfel de situaţii există scorul CRB-65 (nu include nivelul ureei serice). Pe un număr important de pacienţi a fost demonstrat că acest scor are aceeaşi valoare predictivă (ca şi CURB-65) pentru mortalitatea în 30 zile la pacienţii spitalizaţi [42]. Un alt studiu (realizat pe pacienţi trataţi ambulator şi spitalizaţi) la fel a demonstrat că ambele scoruri sunt la fel de sensibile pentru predicţia decesului [8].

Actualmente PSI, CURB-65 şi CRB-65 sunt scorurile cele mai larg utilizate în estimarea riscului de mortalitate şi luarea deciziei de spitalizare [23,39,40,44]. Comparând capacitatea CURB-65 şi PSI în prezicerea severităţii PC, nu au fost găsite diferenţe semnificative [14,42]. O concluzie controversată vine din studiul prospectiv efectuat în SUA de Aujesky şi colegii, că PSI are o putere discriminantă mai mare pentru prezicerea mortalităţii în 30 zile faţă de CURB-65 [4]. Deşi ambele scoruri (PSI şi CURB-65) au fost preconizate pentru prezicerea mortalităţii, unele studii demonstrează că acestea sunt mai binevenite pentru deciderea spitalizării în SATI [14,42].

Alte modele predictive generice cum ar fi, de exemplu, scorul APACHE II, la fel au fost utilizate la pacienţii cu PC severe în studii.

Deciderea necesităţii spitalizării şi a serviciului (de profil general, SATI) este, probabil, prima şi cea mai importantă în managementul PC [40]. Riscul de deces (evaluat prin scoruri) bineînţeles este argumentul cel mai puternic pentru spitalizare. Însă pacientul cu risc mic (conform scorului CURB-65, de exemplu) poate necesita spitalizarea pentru complicaţiile PC (de exemplu, drenarea pleureziei parapneumonice) sau în legătură cu exacerbarea comorbidităţilor importante. Ghidurile actuale accentuează că esenţial în evaluarea severităţii PC şi deciderea necesităţii spitalizării este raţionamentul clinic. Astfel, decizia de spitalizare rămâne o decizie clinică, care însă trebuie susţinută de cel puţin un criteriu obiectiv (propus de scoruri) al severităţii. Spre exemplu, dacă un pacient tânăr cu PC prezintă tahipnee cu 40 respiraţii/minut, el trebuie spitalizat, în pofida punctajului mic acumulat în rezultatul scorului CURB-65.

În conceptul actual unele categorii de bolnavi cu PC pot fi trataţi cu succes la domiciliu [6]. Avantajele tratamentului la domiciliu sunt cheltuielile reduse, evitarea complicaţiilor iatrogene. Cu toate acestea, există un număr important de pacienţi, ce trebuie spitalizaţi şi supravegheaţi, necesită suport ventilator, antibioterapie intravenoasă *etc*. Prin urmare, la domiciliu pot fi trataţi doar pacienţii, fără factori de risc pentru o evoluţie nefavorabilă a bolii şi care nu prezintă condiţii, ce ar compromite antibioterapia la domiciliu (imposibilitatea îngrijirii adecvate şi îndeplinirii tuturor prescripţiilor medicale la domiciliu).

Actualmente există o experienţă bogată bazată pe multiple studii de elaborare a criteriilor de spitalizare a bolnavilor cu PC. Decizia despre spitalizare este determinată de un şir de variabile (acestea mai des fiind factorii de risc de deces): severitatea PC,

*Tabelul 12.2*

**CRITERIILE DE SPITALIZARE A PACIENȚILOR CU PNEUMONIE COMUNITARĂ**

| |
|---|
| *Vârsta peste 60 de ani* |
| *Comorbiditățile importante:* BPCO, bronșiectazii, DZ, insuficiență cardiacă congestivă, boli renale cronice și IRenC, neoplazii, etilism cronic, narcomanie, boli cerebrovasculare, boli hepatice cronice, deficit ponderal semnificativ, stările cu imunitate compromisă |
| *Ineficiența antibioterapiei inițiate la domiciliu* |
| *Imposibilitatea îngrijirii și a îndeplinirii tuturor prescripțiilor medicale la domiciliu* |
| *Prezența cel puțin a unui criteriu de spitalizare în SATI (criterii de evoluție severă):*<br>- manifestări neurologice (stare confuză, delir);<br>- tahipnee (FR > 30/minut)<br>- necesitatea ventilației asistate;<br>- hipotensiune: TAs < 90 *mmHg* și/sau TAd ≤ 60 *mmHg* sau prăbușirea TA cu peste 40 *mmHg* fără o altă cauză cunoscută;<br>- tahicardia excesivă: FCC > 125/minut sau neadecvată febrei;<br>- hiperpirexia (temperatura corporală > 39°C);<br>- hipotermia (temperatura corporală < 36°C);<br>- afectarea pulmonară întinsă, multilobară (bilaterală sau mai mult decât a unui lob);<br>- extinderea radiologică a opacității cu peste 50% în 48 de ore (pneumonia progresivă);<br>- hiperleucocitoza (peste 25 x $10^9$ */l*) sau leucopenia (sub 4 x $10^9$ */l*);<br>- debitul urinar sub 20 *ml*/oră. |
| **Notă:** Necesitatea spitalizării în SATI este indicată prin prezența a 2 și mai multe criterii respective |

prezența comorbidităților și vârstele extreme, semnele vitale anormale, unele date de laborator, radiologice [25]. Decizia de spitalizare se bazează mult și pe particularitățile sistemului de ocrotire a sănătății din fiecare țară, posibilitățile asistenței medicale la nivelul de ambulator.

În unele studii un număr important din pacienții cu PC (45% dintre toți pacienții ce au necesitat spitalizare în SATI) s-au transferat în SATI în primele 24-48 ore de la spitalizare. Printre acești pacienți mortalitatea este sporită față de cei spitalizați direct în SATI [20,37]. Astfel că o atenție deosebită merită elaborarea criteriilor de spitalizare în SATI (echivalente cu criteriile de PC severă). În ghidurile internaționale indicații directe (majore) de spitalizare în SATI sunt considerate șocul septic cu necesitatea de vasopresoare, insuficiența respiratorie acută și necesitatea de ventilație mecanică. Ghidul-consensus al IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) și

ATS (*American Thoracic Society*) mai prevede şi criterii minore, care fiind în număr de cel puţin 3 dictează spitalizarea în SATI: tahipnee (FR > 30 /minut); $PaO_2/FiO_2 \leq 250$; infiltrate multilobare; confuzie/dezorientare; uremie; leucopenie; trombocitopenie; hipotermie; hipotensiune ce necesită suport infuzional [44]. Evaluarea acestor criterii minore ar permite reducerea numărului de pacienţi, la care se subestimează gradul severităţii bolii.

În Republica Moldova, printr-o sinteză a rezultatelor multiplelor studii axate pe evidenţierea predictorilor evoluţiei nefaste, au fost propuse criterii locale de spitalizare (*tabelul 12.2*), inclusiv în SATI. Tratamentul PC la domiciliu este recomandat în general bolnavilor cu vârsta sub 60 ani, care suportă PC cu evoluţie uşoară şi nu prezintă comorbidităţi [10,11].

## Investigaţiile paraclinice

Amploarea investigaţiilor este direct determinată de severitatea PC, prezenţa comorbidităţilor, răspunsul la antibioterapia empirică şi, în special, de secţia în care este spitalizat pacientul. Investigaţiile generale sunt îndreptate la evaluarea severităţii bolii, aprecierea impactului comorbidităţilor şi depistarea lor. Rezultatele testelor de laborator permit monitorizarea evoluţiei PC, identificarea complicaţiilor bolii (eventual, progresarea pneumoniei) şi, în acest fel, determină regimul de antibioterapie.

Un diagnostic de pneumonie rămâne incert fără o confirmare radiologică. Au fost încercări de elaborare a scorurilor de stabilire a diagnosticului (în baza manifestărilor clinice). Însă marea majoritate a cercetătorilor au demonstrat necesitatea confirmării radiologice, deoarece simptomele şi semnele clinice ale PC nu sunt suficient de specifice şi sunt dependente de observator (în special, evidenţierea semnelor fizice). Cu toate acestea, în unele ghiduri pentru bolnavii trataţi la domiciliu examenul radiologic este recomandat doar în cazurile cu dificultăţi de diagnostic diferenţial, de lipsă a răspunsului satisfăcător la tratamentul antibacterian şi la persoanele cu risc de cancer bronhopulmonar. Radiografia toracică este obligatorie la pacientul spitalizat [40].

Conform ghidurilor autohtone, examenul radiologic este recomandat în toate cazurile de suspecţie a PC. Necesitatea confirmării radiologice este demonstrată şi în studiul realizat de Speets şi colegii, care au comunicat că în circa 50% cazuri examenul radiologic exclude diagnosticul prezumptiv de PC [59].

Cât de frecvent trebuie repetată radiografia toracică la un reconvalescent de asemenea rămâne un subiect controversat. În perioada acută a bolii nu este argumentat controlul radiologic prea frecvent pentru a evalua evoluţia bolii sub tratament cu excepţia cazurilor cu deteriorare a stării bolnavului, când se suspectă complicaţiile, de exemplu, empiemul pleural. În practică controlul radiologic se repetă la externare (în a 2-a săptămână) şi apoi, de rutină, peste o lună pentru a exclude PC ca şi complicaţie a unui cancer bronhopulmonar subiacent (în special, la persoanele cu factori de risc pentru cancerul bronhopulmonar: vârstă înaintată, tabagism, BPOC *etc.*) sau dacă simptomele/semnele fizice nu se ameliorează.

Conform PCN "Pneumonia comunitară la adult" pentru pacienții tratați ambulator investigații obligatorii sunt hemoleucograma, glicemia, sumarul urinei, examenul radiologic al cutiei toracice (în două incidențe), examenul sputei la BAAR.

Spectrul investigațiilor se lărgește la pacienții spitalizați, în special, la cei cu PC severă, cu comorbidități serioase, la cei cu eșec al antibioterapiei: examen chimic desfășurat al sângelui, evaluarea indicilor coagulogramei, oxigenării sângelui, examen microbiologic.

Printre recomandările obligatorii ale specialiștilor este monitorizarea saturației cu oxigen a sângelui (puls-oximetrie) la toți pacienții spitalizați. La bolnavii cu BPOC și la cei cu $SaO_2$ joasă este recomandată gazimetria sângelui arterial.

Dozarea proteinei C-reactive este indicată pacienților spitalizați, cu o reevaluare la a 3-a zi de antibioterapie în eventualitatea eșecului terapeutic. Astfel, dacă evoluția PC sub antibioterapie este favorabilă, nivelul proteinei C-reactive trebuie să scadă cu circa 50%, în caz contrar - există un risc sporit de complicații ale PC și deces [15].

Investigațiile microbiologice în marea lor majoritate sunt insuficient de sensibile și deseori nu contribuie la managementul inițial al pacientului cu PC [57]. Rata diagnosticului etiologic pozitiv în practica medicală este joasă și, conform opiniei cercetătorilor, nu s-a majorat semnificativ după implementarea tehnicilor noi de diagnostic (PCR, ELISA) [31,63].

Atitudinea actuală a specialiștilor este că testele microbiologice trebuie efectuate la toți pacienții spitalizați cu PC, fiind indispensabile la pacienții cu PC severă și la cei, care nu răspund la tratament. Investigațiile microbiologice la pacienții cu PC ușoare sunt opționale.

Gradul de investigare microbiologică mai este determinat și de posibilitățile instituției medicale. De exemplu, conform recomandărilor ghidurilor internaționale la pacienții spitalizați cu PC severă trebuie efectuate hemoculturi, examenul sputei și/sau al specimenelor respiratorii (sputocultură și/sau bacterioscopie) până la administrarea ABT, testele urinare la antigenele pneumococic și al legionelei, examenul lichidului pleural (microscopic, însămânțare pe medii de cultură pentru aerobi și anaerobi, determinarea antigenului pneumococic) și, dacă sunt posibile, însămânțarea și RIFD ale sputei sau secretului respirator la legionele. Pentru pacienții cu suspecție clinică, radiologică sau epidemiologică de infecție cu atipici, precum și pacienților, ce nu răspund la tratamentul cu betalactame, sunt indicate PCR sau RIFD la micoplasmă, clamidii, virusuri (gripa A, B, paragripa 1-3, adenovirusi, VRS) și *P.jiroveci*. În aceste cazuri se va considera posibilitatea examenului serologic (cu seruri perechi) [40,44,66].

Pacienții, ce nu răspund satisfăcător la tratamentul antibacterian, necesită o reinvestigare completă (inclusiv radiologic, microbiologic) la a 2-3-a zi cu modificarea antibioterapiei. Pacienții cu evoluție trenantă a PC trebuie investigați suplimentar pentru a confirma factorii de risc pentru evoluția lentă a PC și pentru excluderea altor boli, care mimează pneumonia.

## TRATAMENTUL PNEUMONIEI COMUNITARE

Tratamentul pneumoniei vizează în primul rând antibioterapia.

Deciderea regimului antibioterapic este simplă atunci, când agentul patogen al pneumoniei este cunoscut (tratament antibacterian ţintit). În realitate (în practica medicală de rutină) stabilirea diagnosticului etiologic al PC este dificilă, astfel că, spre deosebire de studiile prospective bine organizate, agentul etiologic al PC este identificat doar în circa 25% cazuri.

În spitale majoritatea testelor diagnostice existente oferă răspunsuri, care pot fi aplicate doar când majoritatea deciziilor importante în iniţierea antibioterapiei au fost deja luate, iar rezultatele acestor investigaţii generează modificarea tratamentului în sub 10% dintre cazuri. Până vor fi elaborate sau îmbunătăţite metodele rapide de diagnostic etiologic, tratamentul antimicrobian în majoritatea cazurilor va fi iniţiat empiric.

Deşi unii autori propun abordarea sindromală în iniţierea antibioterapiei (suspectarea agentului cauzal în baza unor manifestări clinice specifice), este recunoscut faptul că manifestările clinice nu pot fi criterii de certitudine pentru stabilirea etiologiei PC [6,41,43].

Abordarea terapeutică a unui pacient cu PC este diferită în funcţie de particularităţile sistemului de ocrotire a sănătăţii din fiecare ţară, de spectrul microbian local, de oferta de antimicrobiene înregistrate, de *pattern*-ul rezistenţei în continuă schimbare, de apariţia noilor agenţi microbieni, precum şi de rezultatele studiilor locale. De regulă, tactica antibioterapiei se bazează pe ghidurile naţionale, care la rândul său iau în consideraţie particularităţile locale ale patogenilor şi rata antibiorezistenţei, precum şi incidenţa locală a reacţiilor adverse, aşa cum ar fi, de exemplu, infecţiile cu *Clostridium difficile*, incidenţa MRSA *etc*.

Conform recomandărilor ghidurilor, antibioterapia trebuie să acopere majoritatea agenţilor patogeni responsabili de PC în diferite grupuri de pacienţi. Selectarea antimicrobienelor este determinată primordial de severitatea bolii şi (conform recomandărilor unor ghiduri) de unii factori de teren (prezenţa comorbidităţilor, vârstă).

La pacienţii trataţi la domiciliu (pneumoniile uşoare) ghidul Societăţii Toracice Britanice (BTS), de exemplu, recomandă amoxicilina *per os*, iar ca medicamente de alternativă - macrolidicele (*tabelul 12.3a*). Raţionamentul clinic ar fi că AMO este eficientă pe pneumococ, iar fiind administrată în doze mari, este eficientă pe aproape toate tulpinile cu sensibilitatea intermediară *in vitro*. În Europa rezistenţa la macrolidice este preponderent *erm*-mediată, cu nivel înalt de rezistenţă. Astfel că macrolidicele nu sunt privite ca şi tratament de primă intenţie. De asemenea, BTS acordă mai puţină importanţă acoperirii atipicilor la pacienţii trataţi la domiciliu (pneumoniile cu atipici au o evoluţie uşoară, deseori autolimitantă) [40].

În recomandările Societății Toracice Americane (ATS) este luată în considerație prezența comorbidităților, medicamentele de primă intenție la acest grup de pacienți fiind macrolidicele și fluorochinolonele respiratorii. Raționamentul clinic al utilizării macrolidicelor este eficacitatea pe agenții patogeni mai frecvenți ai PC la pacienții tratați ambulator - pneumococul și atipicii (*M.pneumoniae, C.pneumoniae*). Recomandarea macrolidicelor noi (azitromicina, claritromicina) este bazată și pe ipoteza că acestea ar fi eficiente împotriva tulpinilor macrolid-rezistente ale pneumococului. Însă, dacă există suspecția de pneumococ rezistent sau sunt prezenți factorii de risc pentru antibiorezistența tulpinilor de pneumococ, este rezonabilă antibioterapia alternativă cu fluorochinolone respiratorii sau cu doze mari de amoxicilină combinată cu macrolid [44].

Recomandările Societății Europene de Respirologie (ERS) la pacienții cu infecții respiratorii inferioare (toate, inclusiv PC) tratate la domiciliu includ amoxicilina și tetraciclinele, iar macrolidicele sunt în grupul de antibacteriene de alternativă [66].

Fluorochinolonele respiratorii sunt incluse în antibioterapia PC ușoare atât în Europa, cât și pe continentul Americii de Nord. Totuși, în toată lumea medicală este recomandată rezervarea fluorochinolonelor pentru cazurile cu eșec terapeutic sau cu alergie la alți agenți antimicrobieni, pentru a preveni rezistența agenților patogeni și a microorganismelor, ce colonizează tractul respirator [30].

Recomandările pentru antibioterapia empirică în țara noastră la fel sunt reglamentate de ghidurile terapeutice, iar în ultimii ani de PCN (protocolul clinic național). În conformitate cu recomandările protocolului pentru PC antibioterapia pneumoniei cu evoluție ușoară se inițiază cu macrolidice (*tabelul 12.4*).

Pentru pacienții spitalizați (pneumoniile de gravitate medie) ghidul BTS recomandă o asociere de amoxicilină și macrolidic, iar ghidul ATS - fluorochinolonele noi. Aceste regimuri antibioterapice acoperă atât spectrul de patogeni tipici, cât și cel de microorganisme atipice (ATS bazându-se, în special, pe concluziile că aceste regimuri sunt asociate cu reducerea substanțială a mortalității [17,27,32,60]).

Rămâne controversată necesitatea acoperirii atipicilor la pacienții cu PC de gravitate medie. Astfel, ghidurile din SUA, Canada, Marea Britanie, Japonia și o parte din America Latină recomandă la toți pacienții spitalizați cu PC antibioterapie, ce ar acoperi și atipicii. Pe de altă parte, în alte regiuni ale lumii se practică monoterapia cu betalactame, adăugarea macrolidicelor fiind opțională (lucru observat și în recomandările ERS).

Incertitudinea privind necesitatea acoperirii atipicilor este determinată de rezultatele contradictorii ale studiilor ce vizau ponderea atipicilor în etiologia PC. Sunt binecunoscute dificultățile identificării atipicilor, fiind necesare teste speciale de laborator. Din aceasta rezultă și dificultățile (tehnice și materiale) de realizare a studiilor etiologice cu determinarea incidenței locale a atipicilor. Chiar și rezultatele studiilor speciale este greu a le compara, urmare a utilizării metodelor diagnostice diferite.

Sunt contradictorii şi rezultatele studiilor, care compară aspectele evolutive ale PC sub antibioterapie ce acoperă atipicii. Într-o metaanaliză Mills şi colegii au concluzionat că tratamentul PC non-severe cu acoperire a atipicilor (macrolidice şi fluorochinolone) nu are avantaje în aspect de vindecare clinică şi mortalitate faţă de tratamentul cu betalactame [50]. Deşi alte aspecte evolutive, precum ar fi termenii ameliorării clinice, incidenţa recăderilor şi reacţiile adverse ale antimicrobienelor, nu au fost analizate, autorii vin cu părerea că betalactamele trebuie să fie terapia de elecţie în tratamentul PC non-severe tratate la domiciliu sau în spital (la persoanele cu hipersensibilitate la penicilină alternativa fiind macrolidicele sau tetraciclinele). Utilizarea macrolidicelor este argumentată doar pentru PC prin legionelă, însă autorii estimează incidenţa legionelei în etiologia PC non-severe sub 3%. În această metaanaliză pacienţii în vârstă sunt rău reprezentaţi, dar autorii argumentează (părere tradiţională) că la acest grup de pacienţi ponderea atipicilor este minimă.

Opinia ca betalactamele să fie preparate de elecţie în tratamentul PC non-severe este susţinută şi de Hedlund cu colegii în experienţa din spitalele suedeze [29].

Timp îndelungat se considera că incidenţa microorganismelor atipice este diferită în diferite regiuni ale lumii şi, bineînţeles, sunt localităţi cu o incidenţă sporită a atipicilor precum şi o rată mai mare a antibiorezistenţei la betalactame (în metaanaliza lui Mills atipicii au fost confirmaţi doar în 7% cazuri, iar antibiorezistenţa nu a fost evaluată). Prin urmare, rezultatele metaanalizei lui Mills nu puteau fi aplicate în toate ţările.

*Tabelul 12.3a*

**RECOMANDĂRILE GHIDURILOR INTERNAŢIONALE PENTRU ANTIBIOTERAPIA PNEUMONIEI COMUNITARE**
***(în pneumoniile comunitare tratate la domiciliu)***

| *Societatea toracică* | *Antibacteriene de elecţie* | *Antibacteriene de alternativă* |
|---|---|---|
| BTS (anul 2009) | Amoxicilină *per os* | Doxicilină sau claritromicină *per os* |
| ERS (anul 2005) | Amoxicilină sau tetracicline | AMO/AC, macrolidice, levofloxacină, moxifloxacină |
| ATS/IDSA (anul 2007) | *Pacienţi fără comorbidităţi şi fără factori de risc pentru infecţie cu tulpini rezistente de pneumococ* | |
| | Azitromicină, claritromicină sau eritromicină *per os* | Doxiciclină *per os* |
| | *Pacienţi cu comorbidităţi şi/sau factori de risc pentru infecţie cu tulpini rezistente de pneumococ* | |
| | Moxifloxacină, gemifloxacină, levofloxacină *per os* | Betalactam + macrolid *per os* |

*Tabelul 12.3b*

**RECOMANDĂRILE GHIDURILOR INTERNAȚIONALE PENTRU ANTIBIOTERAPIA PNEUMONIEI COMUNITARE**

***(în pneumoniile comunitare tratate spitalizat)***

| *Societatea toracică* | *Antibacteriene de elecție* | *Antibacteriene de alternativă* |
|---|---|---|
| BTS (anul 2009)<br><br>Specialiștii BTS sugerează asocierea levofloxacinei dacă se confirmă *Legionella* (cu evitarea combinației levofloxacină și macrolid, datorită riscului de prelungire a intervalului QT) | *Pneumonii comunitare de gravitate medie* | |
| | Amoxicilină + eritromicină sau claritromicină *per os* (i.v. amoxicilină sau benzilpenicilină + claritromicină, dacă nu este posibilă administrarea *per os*) | Doxicilină, levofloxacină sau moxifloxacină, CS II-III + claritromicină |
| | *Pneumonii comunitare severe* | |
| | i.v. AMO/AC + claritromicină | i.v. benzilpenicilină+ levofloxacină sau ciprofloxacină; cefuroxim sau cefotaxim sau ceftriaxon + claritromicină |
| ERS (anul 2005) | *Pneumonii comunitare de gravitate medie* | |
| | Penicilină G +/- macrolid; aminopenicilină +/- macrolid; AMO/AC +/- macrolid; CS II-III +/- macrolid | levofloxacină sau moxifloxacină |
| | *Pneumonii comunitare severe* | |
| | CS III + macrolid | CS III + levofloxacină sau moxifloxacină |
| | *Prezența factorilor de risc pentru P.aeruginosa* | |
| | CS antipiocianice + ciprofloxacină | Peniciline antipiocianice protejate + ciprofloxacină; carbapenem + ciprofloxacină |
| ATS/IDSA (anul 2007)<br><br>Specialiștii ATS sugerează asocierea vancomicinei sau linezolidului dacă este confirmată infecția cu MRSA | *Pacienți spitalizați în secție de profil general* | |
| | Fluorochinolone respiratorii *per os* sau i.v. | Betalactam + macrolidic (eritromicină sau claritromicină) |
| | *Pacienți spitalizați în SATI* | |
| | i.v. betalactam (cefotaxim sau ceftriaxon sau AMP/SB) + macrolid (azitromicină) sau fluorochinolone respiratorii. Pentru PC prin *P.aeruginosa*: betalactame antipneumococice, antipiocianice (piperacilină/tazobactam, cefepim, imipenem sau meropenem) + ciprofloxacină sau levofloxacină; betalactame antipiocianice + aminoglicozid și azitromicină; betalactame antipiocianice + aminoglicozid și fluorochinolone respiratorii | |

Argumentele pentru recomandarea macrolidicelor provin din rezultatele unor studii ample. Un studiu epidemiologic retrospectiv, global, mai recent a demonstrat că incidenţa atipicilor este aproape similară în diferite regiuni ale lumii şi este semnificativă - 20-28%. În plus Arnold şi colegii au comunicat că antibioterapia empirică, care să acopere atipicii, scurtează timpul de stabilizare clinică, scade durata spitalizării şi mortalitatea [1].

Rezultatele evaluării beneficiului acoperirii atipicilor privind mortalitatea din PC sunt la fel contradictorii. Parţial aceste controverse ar putea fi explicate prin faptul că mortalitatea este influenţată şi de un şir de alţi factori, foarte variaţi, neinfluenţaţi de antimicrobiene. Se consideră că la mai mult de jumătate dintre pacienţii spitalizaţi cu PC mortalitatea poate să nu fie determinată de infecţia pulmonară [1,47]. Prin urmare, rezultatele trialurilor la aceşti subiecţi sunt greu de comparat.

Un şir de studii a analizat rezultatul implementării tratamentului empiric (inclusiv acoperirea atipicilor) conform ghidurilor asupra evoluţiei PC. Deşi majoritatea au fost retrospective, studiile au demonstrat că tratamentul cu macrolidice (ca şi parte componentă a antibioterapiei asociate, de regulă cu cefalosporinele) sau cu fluorochinolone în monoterapie la pacienţii spitalizaţi scade semnificativ durata de spitalizare şi mortalitatea (*vs* pacienţii care au urmat doar cefalosporine în monoterapie) [17,27,32,51,54,60].

Impactul pozitiv al macrolidicelor asupra evoluţiei clinice a infecţiilor respiratorii inferioare cauzate de atipici, inclusiv în PC, este demonstrat şi la copii. Esposito şi colegii, studiind pneumoniile la copii, au remarcat lipsa deosebirilor semnificative în eficacitatea regimurilor antibioterapice la copiii cu infecţii prin pneumococ. În scimb ineficienţa clinică a fost mult mai frecventă printre copiii cu infecţii prin atipice sau cu infecţii mixte, la care tratamentul antibacterian nu includea macrolidice [18].

Diferite studii au comparat variate regimuri de antibioterapie. De exemplu, în unul dintre ele (studiu mare de cohortă, pe pacienţi în vârstă) trei regimuri antimicrobiene s-au soldat cu o mortalitate mai joasă: cefalosporine de generaţia a II-a asociate cu macrolidice, cefalosporine de generaţia a III-a asociate cu macrolidice şi fluorochinolonele (în monoterapie) [27]. Deşi Urgess şi colegii afirmă că antibioterapia cu cefalosporine de generaţia a III-a are acelaşi efect ca şi cefalosporinele de generaţia a III-a în asociere cu macrolidice [62], însă studiul lor a fost retrospectiv.

Pentru PC severe toate ghidurile internaţionale, precum şi cel naţional, recomandă regimuri antimicrobiene cu acoperire pe cei mai frecvenţi agenţi patogeni - pneumococul (inclusiv tulpinile rezistente) şi *Legionella* spp., precum şi pe *Pseudomonas* la grupurile cu risc.

Actualmente există studii ce demonstrează eficacitatea monoterapiei (de regulă cu fluorochinolone respiratorii) în tratamentul PC severe. Menendez şi colegii demonstrează că fluorochinolonele se asociază şi cu un risc mai redus de eşec terapeutic [48].

*Tabelul 12.4*

**ANTIBIOTERAPIA PNEUMONIEI COMUNITARE CONFORM PCN "PNEUMONIA COMUNITARĂ LA ADULT"**

| *Grupul* | *Agenţii cauzali mai frecvenţi* | *Antibacteriene de elecţie* | *Antibacteriene de alternativă* |
|---|---|---|---|
| PC uşoară | *S. pneumoniae*<br>*M. pneumoniae*<br>*C. pneumoniae*<br>*H. influenzae* | *per os*<br>macrolidice | *per os*<br>AMO/AC;<br>CS II (cefuroxim axetil);<br>fluorochinolone respiratorii |
| PC de gravitate medie | *S. pneumoniae*<br>*C. pneumoniae*<br>*H. influenzae*<br>BGN | AMO/AC (i.v.) asociat cu un macrolidic (i.v., *per os*);<br><br>CS II-III (i.v.) asociat cu un macrolidic (i.v., *per os*) | i.v.<br>CS III + macrolidic;<br>CS III + fluorochinolone (ciprofloxacină, ofloxacină); fluorochinolone respiratorii |
| PC severă | *S. pneumoniae*<br>*Legionella* spp.<br>*S. aureus*<br>BGN | i.v.<br>CS III + macrolidic;<br>CS III + fluorochinolon (ciprofloxacină, ofloxacină) | i.v.<br>Fluorochinolone respiratorii sau carbapenem asociat cu un macrolidic |

Astfel în mai multe studii moxifloxacina a demonstrat un efect echivalent sau superior combinaţiilor de antibiotice. Unul din studii arată efectul clinic mai bun al moxifloxacinei faţă de cefalosporinele de generaţia a III-a combinate cu macrolidice [22]. Într-un alt studiu (randomizat deschis) s-a comparat eficienţa levofloxacinei în monoterapie cu cea a combinaţiei cefotaxim + ofloxacină. Deşi studiul s-a efectuat pe un grup omogen de bolnavi cu PC severe, spitalizaţi în SATI, excluderea din lotul de studiu a pacienţilor cu şoc septic (de obicei prezent la peste 30% dintre pacienţii cu pneumonii din SATI) nu permite extrapolarea rezultatelor la toţi bolnavii cu PC severe [36]. Eficienţa mai bună a levofloxacinei (faţă de ceftriaxon combinat cu eritromicină, urmate de AMO/AC combinat cu claritromicină) a fost demonstrată şi de Fogarty [26].

Totuşi, ghidurile insistă pe antibioterapie asociată la pacienţii cu PC severe. O explicaţie ar fi lipsa de experienţă (sunt relativ puţine studii, în primul rând, din motive etice) în utilizarea monoterapiei antibacteriene la pacienţii cu PC severe. Nu trebuie ignorate nici concluziile unor autori despre mortalitatea mai mică în pneumoniile pneumococice complicate cu bacteriemie sub antibioterapie combinată (betalactam şi macrolid) [46,65]. Nu este clar definitiv, dacă acest beneficiu al asocierii macrolidicului este din contul efectului pe atipici sau din efectul imunomodulator.

De asemenea, un studiu prospectiv multinațional a confirmat efectul protector al antibioterapiei combinate în pneumonia pneumococică bacteriemică complicată și cu șoc septic [5].

Antibioterapia combinată până în prezent nu a demonstrat majorarea riscului de antibiorezistență (monoterapia pare să se asocieze cu un risc de inducere a antibiorezistenței), în schimb poate ameliora evoluția PC severe (scade riscul eșecului, mortalitatea). Astfel că antibioterapia asociată este recomandată cel puțin pentru primele 5 zile de tratament al PC severe, care ulterior poate fi urmată de monoterapie [61].

În tratamentul unui sindrom infecțios pare logică ideea de a iniția cât mai rapid antibioterapia și ghidurile existente recomandă acest fapt. De exemplu, BTS recomandă administrarea primei doze în primele 4 ore de la internare sau imediat în cabinetul medicului generalist, dacă starea pacientului comportă un risc de evoluție nefavorabilă [40]. La fel și ATS/IDSA recomandă administrarea primei doze de antimicrobiene în secția de internare (*emergency department*) [44].

Argumentele pentru inițierea rapidă a tratamentului vin și din reviul lui Houck și colegii, care au arătat că la pacienții care au beneficiat de prima doză de antibiotic în primele 4 ore de la spitalizare au scăzut semnificativ mortalitatea intraspitalicească și cea din următoarele 30 zile, de rând cu micșorarea duratei spitalizării (pacienții peste 65 ani) [32].

Un alt studiu prospectiv de cohortă la fel a arătat că întârzierea antibioterapiei cu peste 4 ore este asociată cu sporirea mortalității. Grupul de autori a identificat și alți factori independenți de risc pentru decesul din PC - alterarea statutului mental, lipsa febrei, hipoxia, vârsta înaintată [64]. Însă după prelucrarea statistică ulterioară (ajustarea riscului pentru acești factori), asocierea dintre întârzierea antibioterapiei și mortalitate nu a mai fost semnificativă statistic. Acest fapt sugerează că întârzierea tratamentului mai des este determinată de prezentarea atipică a PC, care la rândul său, este influențată de comorbidități, de vârsta înaintată (înșiși acești factori comportă un risc înalt de deces).

Controversele la acest subiect au fost accentuate, mai recent, de concluzia lui Kanwar și colegii că inițierea rapidă a antibioterapiei reduce acuratețea diagnosticului [34]. Autorii au comparat rezultatele implementării recomandărilor ghidurilor de administrare a primei doze în primele 4 ore de spitalizare și au demonstrat hiperdiagnosticarea PC la spitalizare și respectiv, inițierea antibioterapiei neadecvate la un număr semnificativ de pacienți (care ulterior au fost externați cu un alt diagnostic) [34]. Acest fapt este îngrijorător deoarece conduce la apariția reacțiilor adverse și, cel mai important, la sporirea antibiorezistenței.

În studii au fost analizate diverse măsuri menite să reducă utilizarea neadecvată a antibioterapiei. Deși radiografia toracică este frecvent recomandată pentru stabilirea diagnosticului de PC, sunt puține date despre influența metodei asupra modificării

managementului bolii. Astfel, Simpson şi colegii au comunicat că rezultatele radiografiei toracice influenţează modificarea managementului bolii la 48% dintre pacienţii cu tablou radiologic de PC. Acest studiu de fapt a inclus doar pacienţii cu modificări la radiografia toracică, iar schimbările managementului bolii au fost analizate retrospectiv prin chestionarea medicilor generalişti [58].

Însă, atunci când este apreciată valoarea diagnostică a radiografiei toracice, de exemplu în limitele managementului PC, este importantă analiza completă a unei cohorte de pacienţi suspecţi de PC şi nu doar a subgrupului cu diagnosticul confirmat radiologic de PC. Acest obiectiv şi l-au propus Speets şi colegii - să evalueze probabilitatea diagnosticării PC de către practicieni în baza tabloului clinic şi să evalueze influenţa radiografiei toracice asupra managementului bolii [59]. După părerea acestor autori radiografia influenţează mult stabilirea diagnosticului de PC: în circa 50% din cazuri a exclus acest diagnostic. După obţinerea rezultatelor radiografiei managementul bolii a fost modificat la 69% pacienţi, în majoritatea cazurilor aceasta a însemnat micşorarea antibioterapiei. De asemenea, radiografia a confirmat PC în 6% cazuri cu suspecţie iniţială foarte mică şi doar la 50% dintre cei cu probabilitatea iniţială (clinică) foarte înaltă. Rezultatele acestui studiu sunt o dovadă în plus a semnificaţiei diagnostice a radiografiei la pacienţii cu suspecţia clinică de PC, chiar şi în cazurile, când medicii în baza tabloului clinic acordau o probabilitate foarte înaltă pneumoniei. Prin urmare, radiografia toracică este metoda care reduce semnificativ numărul pacienţilor subdiagnosticaţi cu PC, însă este foarte importantă şi în reducerea numărului celor supradiagnosticaţi.

Pentru a evita aceste fals-dagnostice ghidurile recomandă efectuarea cât mai rapidă (dacă este posibilă) a radiografiei toracice la pacienţii cu suspecţie de PC şi iniţierea ulterioară, dar în termenii recomandaţi (primele 4 ore), a tratamentului.

Pentru majoritatea agenţilor patogeni ai PC severe nu este demonstrat avantajul administrării i.v. a antibioticelor. Totuşi în practică toţi pacienţii spitalizaţi (în special, cei cu PC severe) urmează antibioterapie i.v.

Trecerea de la calea parenterală la cea enterală de administrare a antibioticului (tratamentul antimicrobian în trepte) este recomandată în toate ghidurile. Se face cât mai curând posibil, după stabilizarea stării pacientului. Prin scurtarea perioadei de aplicare parenterală se obţine diminuarea costurilor antibioterapiei şi reducerea perioadei de spitalizare, menţinând în acelaşi timp eficienţa (clinică) a antibioterapiei.

Nu sunt stabiliţi nişte termeni stricţi când se poate trece la administrarea *per os* a antibioticului. Această decizie o ia clinicianul în fiecare caz aparte. Dar de regulă, o astfel de trecere este posibilă când tusea devine mai puţin intensă, se reduce cantitatea de  spută, diminuează dispneea, temperatura corporală devine normală (la 2 măsurări consecutive la interval de 8 ore) şi în lipsa tulburărilor de absorbţie gastrointestinală. De obicei, aceasta se întâmplă după 3-4 zile de tratament. Optimă este folosirea consecutivă a diferitor forme medicamentoase ale aceluiaşi antibiotic

(AMO/AC; ampicilină/sulbactam - sultamicilină; cefuroxim - cefuroxim axetil; eritromicina; claritromicina, azitromicina, spiramicina; ofloxacina; ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina *etc*). Totuşi, este posibilă şi cu folosirea antibioticelor diferite, dar cu proprietăţi microbiologice similare (spre exemplu, ampicilina - amoxicilina, ceftriaxon - cefuroxim axetil sau cefixim).

Antibioterapia poate fi simplificată atunci când este cunoscut agentul patogen şi antibiograma. Totuşi, rămâne controversată recomandarea modificării antibioterapiei după obţinerea rezultatelor microbiologice. BTS, ATS/IDSA de exemplu recomandă modificarea antibioterapiei empirice (care, de regulă, este de un spectru larg) în conformitate cu rezultatul testelor microbiologice (ajustarea tratamentului la etiologia PC reduce utilizarea largă a antibioticelor şi, respectiv, a reacţiilor adverse, a rezistenţei microbiene). ERS accentuează că antibioterapia nu poate fi modificată (dacă este eficace) atâta timp, cât există probabilitatea infecţiei mixte (frecventă în PC, în circa 40% cazuri) [66]. Această poziţie este argumentată prin confirmarea infecţiei mixte printre predictorii severităţii şi riscului de evoluţie nefavorabilă a PC [56] şi prin asocierea mai frecventă a monoterapiei (cu betalactame) cu un pronostic mai puţin favorabil faţă de antibioterapia combinată (betalactame şi macrolidice) [65]. Rolul investigaţiilor microbiologice în acest caz este în excluderea patogenilor neobişnuiţi şi în aprecierea antibiorezistenţei.

Rezultatele microbiologice, de regulă, se obţin doar după minim 24-72 ore. Astfel, identificarea agentului patogen coincide cu timpul când trebuie să trecem la tratamentul *per os* (în trepte), fiind utilă îngustarea spectrului antibioterapiei.

Rata sporindă a antibiorezistenţei dictează actualmente şi o altă atitudine - micşorarea duratei antibioterapiei. O metaanaliză recentă a studiilor randomizate care compară regimul scurt (până la 7 zile) cu cel prelungit (peste 7 zile) de antibioterapie nu a găsit diferenţe semnificative (în rezultatele clinice, mortalitate, succesul bacteriologic şi reacţiile adverse) între aceste două abordări terapeutice la pacienţii cu PC uşoare şi de gravitate medie [38].

Deşi studiile recente demonstrează eficacitatea curelor scurte de tratament, în final decizia a continua sau nu antibioterapia este a clinicianului şi este determinată de răspunsul pacientului la tratament. Astfel ATS/IDSA sugerează pentru PC necomplicată antibioterapia de minim 5 zile, pe când BTS - pentru pacienţii trataţi la domiciliu de minim 7 zile şi pentru cei cu PC severă - cel puţin 10 zile.

Regula generală însă este că tratamentul antimicrobian continuă încă 3-5 zile după normalizarea temperaturii. Astfel în PC cu evoluţie uşoară sau medie durata obişnuită este de 7-10 zile. Prezenţa semnelor clinice şi/sau epidemiologice în favoarea etiologiei clamidiale sau din micoplasmă măreşte durata antibioterapiei la minim 14 zile. Pneumonia din legionelă necesită antibioterapie timp de minim 21 zile.

Durata antibioticoterapiei PC cu evoluţie gravă se determină de la caz la caz şi în mediu constituie 21 zile în etiologia stafilococică, de la 20 la 40 zile în cele produse de bacilul piocianic şi eventual 40-60 zile în pneumoniile abcedante de diversă etiologie.

Pe parcursul spitalizării este importantă monitorizarea zilnică (la pacienţii cu PC severe de cel puţin 2 ori pe zi) a temperaturii corpului, frecvenţei respiratorii, pulsului, tensiunii arteriale, statutului mintal, $SaO_2$. În baza acestor variabile se va constata stabilizarea clinică. Externarea este recomandată după cel puţin 24 ore de stabilitate clinică.

Pacienţii trataţi ambulator trebuie reevaluaţi după 48 ore (sau mai devreme dacă apar indicaţii clinice) de la iniţierea antibioterapiei.

Din măsurile generale de tratament al PC ghidurile recomandă respectarea regimului la pat pentru toată perioada febrilă şi încurajarea schimbării frecvente a poziţiei corpului (întoarcerea de pe o parte pe cealaltă, semişezând), pentru a facilita respiraţia şi expectorarea sputei. Pentru profilaxia tromboembolismului se recomandă heparinele cu masa moleculară mică pacienţilor cu insuficienţă respiratorie acută, pacienţilor limitaţi în mişcări.

Consumarea lichidelor este orientată spre corectarea stării de deshidratare şi menţinerea unui debit urinar adecvat (peste 1,5 *l*/24 de ore). La cei cu dificultăţi de alimentare se va evalua necesitatea rehidratării i.v.

Regimul alimentar restrâns al primelor 2 zile de pneumonie treptat se suplineşte cu alimente bogate în vitamine, uşor asimilabile şi cu un potenţial alergizant redus, iar consumarea condimentelor şi a produselor iritante se va limita. Băuturile alcoolice şi fumatul sunt categoric interzise. La pacienţii cu dificultăţi de alimentare, cu PC severe poate fi necesar suportul nutriţional parenteral, precum şi cel enteral prin sonda nazogastrică.

Antiinflamatoarele nesteroidiene sunt indicate în cazurile asociate de junghi toracic, de hiperpirexie. Mucoliticele şi bronhodilatatoarele se vor indica pentru a asigura permeabilitatea căilor respiratorii.

Antitusivele (dextrometorfanul sau codeina) se administrează doar în cazurile însoţite de tuse frecventă, extenuantă (mai ales, în orele nocturne).

Oxigenoterapia este indicată pacienţilor cu insuficienţă respiratorie. Sunt utilizate metodele neinvazive de ventilare, dacă nu apare necesitatea intubării traheale cu ventilaţie asistată. Aceşti pacienţi necesită monitorizare zilnică prin gazimetrie arterială şi a $SaO_2$ (menţinerea $SaO_2$ la nivel 94-98%).

În şocul infecţios-toxic se fac infuzii cu soluţii macromoleculare şi dopamină; cazurile de anemie severă vor necesita hemotransfuzii. Nu este demonstrat beneficiul tratamentului fizioterapic în faza acută a pneumoniei.

## CONTROLUL IMPLEMENTĂRII GHIDURILOR

Un număr semnificativ de studii a demonstrat că aderenţa la ghiduri în ceea ce priveşte prescrierea antibioterapiei empirice îmbunătăţeşte semnificativ evoluţia clinică a PC [17,28,51,54,60].

Fără posibilitatea de a cuantifica calitatea managementului PC aceasta nu poate fi ameliorată [55]. Astfel, evaluarea calității managementului PC la adulți prin evaluarea indicatorilor de calitate (de performanță), prin chestionarea medicilor și prin revederea corectitudinii antibioterapiei inițiate la domiciliu sunt obiectivele unor studii actuale [12,13,48,55,67-69].

Preferințele medicilor în inițierea tratamentului antimicrobian al PC au fost analizate de Woodhead în țările europene [67], Stratchounski și colegii în Rusia [69].

Evaluarea calității managementului PC la adulții spitalizați a fost obiectivul unui studiu internațional realizat de Ramires și colegii în 36 spitale din 14 țări (2750 pacienți) din America de Nord, America Latină, Europa, Asia și Africa în anii 2004-2005 [55]. Grupul de autori a evaluat gradul de investigare, respectarea criteriilor de spitalizare, a principiilor de antibioterapie empirică, criteriilor de externare și profilaxie a pacienților cu PC și corespunderea recomandărilor ghidurilor. Autorii au demonstrat că recomandările sunt aplicate suboptimal în toate regiunile lumii și că există deficiențe atât în planul tratamentului empiric, deciderea duratei de tratament, cât și în planul profilaxiei PC. S-a stabilit că în țările din America de Nord și din Europa regimurile antibioterapiei utilizate în tratamentul PC corespund în majoritatea cazurilor cu recomandările ghidurilor, iar în spitalele evaluate din Asia, America Latină, Africa - doar în o jumătate dintre cazuri [55].

Menendez și colegii au stabilit că aderența la ghiduri este mult influențată de tipul spitalului (de prezența clinicilor universitare), de specialitatea medicilor responsabili de managementul pacienților cu PC, implicarea în procesul didactic. Gradul cel mai înalt de deficiență l-au demonstrat specialiștii non-pneumologi, medicii generaliști, pe când pneumologii, rezidenții au demonstrat o aderență mai bună la ghiduri [48].

În Rusia deficiențele de management al PC sunt determinate, în special, de cunoașterea insuficientă de către medicii de practică generală a aspectelor etiologice și de management actual al PC. Problemele tratamentului antibacterian empiric în linii mari sunt utilizarea rară a macroidicelor, frecvența înaltă de utilizare a gentamicinei, co-trimoxazolului, ampioxului [68-69].

Sondajul medicilor de practică generală (medici de familie) din Republica Moldova pe parcursul anilor (1999, 2003, 2005 și 2010) a demonstrat că în cele mai dese cazuri recomandările contraveneau schemei de tratament empiric al PC. La primul sondaj (1999) tratamentul antibacterian al PC cu evoluție ușoară cel mai des era inițiat cu penicilină, gentamicină, ampicilină și co-trimoxazol. Iar macrolidicele, considerate de elecție în tratamentul acestui grup de pacienți, au fost recomandate doar de 5% dintre medicii incluși în sondaj. Actualmente macrolidicele sunt utilizate mai frecvent - de circa 35% dintre medici. S-a observă o dinamică pozitivă pe parcursul anilor 1999-2010 a cunoștințelor și intențiilor medicilor în problemele de inițiere a tratamentului antibacterian la pacienții cu PC (determinat în special de elaborarea ghidurilor, PCN), deși mai există rezerve semnificative [12,13].

Cuantificând nivelul calității tratamentului antimicrobian al PC (calitatea bună subînțeleghând complianța la recomandările elaborate - ghidurile societăților de management al pacienților cu PC), cercetătorii de asemenea caută oportunități de ameliorare a managementului adulților cu PC. Optimizarea complianței la recomandările existente trebuie obținută prin ameliorarea continuă a instruirii cadrelor medicale. Sunt necesare evaluările în teren (la nivel de instituție medicală) cu elucidarea calității managementului adulților cu PC și elaborarea măsurilor educaționale în scopul ameliorării acestuia, fapt care va conduce la diminuarea ratei complicațiilor, mortalității și cheltuielilor legate de tratamentul PC [12,13,48,55,67-69].

***Bibliografie***


1. Arnold FW, Summersgill J.T., LaJoie A.S., et al. A worldwide perspective of atypical pathogens in community acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:1086-1093.
2. Atlas S.J., Benzer T.I., Borowsky L.H., et al. Safely increasing the proportion of patients with community-acquired pneumonia treated as outpatients: an interventional trial. Arch Intern Med 1998;158:1350-1356.
3. Auble T.E., Yealy D.M., Fine M.J. Assessing prognosis and selecting an initial site of care for adults with community-acquired pneumonia. Inf Disease Clin N America 1998;12:741-759.
4. Aujesky D., Auble T.E., Yealy D.M., et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community acquired pneumonia. Am J Med 2005;118:384-392.
5. Baddour L.M., Yu V.L., Klugman K.P., et al Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:440-444.
6. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A., et al. Practice guidelines for the man agement of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000;31:347-382.
7. Bartlett J.G., Mundy L. Current concepts: community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1995;333:1618-1624.
8. Bauer T.T., Ewig S., Marre R., et al. CRB-65 predicts death from community acquired pneumonia. J Intern Med 2006;260:93-101.
9. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. Eur Respir J 2004;24:171-181.
10. Botnaru V., Rusu D., Maximenco E. Protocolul Clinic Național „Pneumonia comunitară la adult". Chișinău, 2008, 44 p.
11. Botnaru V. Pneumonia extraspitalicească la adult: recomandări practice. Chișinău 2004, 67 p.
12. Botnaru V., Botnaru V, Gavriliuc A., Stratu R. Rezultatele anchetării medicilor de diagnostic și tratament al pneumoniilor. Materialele conferinței științifice a colaboratorilor și studenților USMF "N. Testemițanu". Chișinău 1999, p. 219.

13. Botnaru V., Gavriliuc A., Rusu D. Evoluţia preferinţelor medicilor în antibi oticoterapia pneumoniei extraspitaliceşti. Materialele conferinţei Ziua me dicamentului la INF "Medicamentul de la idee la farmacie", Chişinău, 2004, pp. 13-19
14. Buising K.L., Thursky K.A., Black J.F., et al.A prospective comparison of severity scores for identifying patients with severe community acquired pneumonia: reconsidering what is meant by severe pneumonia. Torax 2006;61:419-424.
15. Chalmers J.D., Singanayagam A., Hill A.T. C-reactive protein is an inde pendent predictor of severity in community-acquired pneumonia. Am J Med 2008;121:219-225.
16. Chan S.S., Yuen E.H., Kew J., et al. Community-acquired pneumonia – imple mentation of a prediction rule to guide selection of patients for outpatient treatment. Europ J Emerg Med 2001;8:279-286.
17. Dudas V., Hopefl A., Jacobs R., et al. Antimicrobial selection for hospitalized patients with presumed community-acquired pneumonia: a survey of non teaching US community hospitals. Ann Pharmacother 2000;34:446-452.
18. Esposito S., Bosis S., Cavagna R., et al. Characteristics of Streptococcus pneumonia and atypical bacterial infections in children 2-5 years of age with community acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2002;35:1345-1352.
19. Ewig S., Bauer T., Hasper E., et al. Prognostic analysis and predictive rule for outcome of hospital-treated community-acquired pneumonia. Eur Respir J 1995;8:392-397.
20. Ewig S., Roux A., Bauer T., et al. Validation of predictive rules and indices of severity for community-acquired pneumonia. Thorax 2004;59:421-427.
21. Farr B.M., Sloman A.J., Fisch M.J. Predicting death in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. Ann Intern Med 1991;115:428.
22. Finch R., Schurman, D., Collins O., et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequen tial i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. Antimicrob Agents Chemother 2002;46,1746-1754.
23. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M., et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997;336:243-250.
24. Fine M.J., Hough L.J., Medsger A.R., et al. The hospital admission decision for patients with community acquired pneumonia. Results from the pneumonia patient outcomes research team cohort study. Arch Intern Med 1997;157:36-44.
25. Fine M.J., Smith D.N., Singer D.E. Hospitalization decision in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. Am J Med 1990;89:713-721.

26. Fogarty C., Siami G., Kohler R., et al Multicenter, open-label, randomised study to compare the safety and efficacy of levofloxacin versus ceftriaxone sodium and erythromycin followed by clarithromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of serious community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2004;38:S16-S23.
27. Gleason P.P., Meehan T.P., Fine J.M., et al. Association between initial anti microbial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. Arch Intern Med 1999;159:2562-2572.
28. Gleason P.P., Kapoor W.N., Stone R.A., et al. Medical outcomes and antimi crobial costs with the use of the American Thoracic Society guidelines for outpatients with community-acquired pneumonia. JAMA 1997;278:32-39.
29. Hedlund J., Ortqvist A., Ahlqvist T., et al. Management of patients with com munity acquired pneumonia treated in hospital in Sweden. Scand J Infect Dis 2002;34:887-892.
30. Heffelfinger J.D., Dowell S.F., Jorgensen J.H., et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group. Arch Intern Med 2000;160:1399-1408.
31. Hohenthal U., Vainionpaa R., Meurman O., et al. Aetiological diagnosis of community acquired pneumonia: utility of rapid microbiological methods with respect to disease severity. Scand J Infect Dis 2008;40:131–138.
32. Houck P.M., Bratzler D.W., Nsa W., et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for medicare patients hospitalized with community acquired pneumonia. Arch Intern Med 2004;164:637-644.
33. Houck P.M., MacLehose R.F., Niederman M.S., et al. Empiric antibiotic therapy and mortality among medicare pneumonia inpatients in 10 western states: 1993, 1995, and 1997. Chest 2001;119:1420-1426.
34. Kanwar M., Brar N., Khatib R., et al. Misdiagnosis of community acquired pneumonia and inappropriate utilization of antibiotics: side effects of the 4-h antibiotics administration rule. Chest 2007;131:1865-1869.
35. Kauppinen M.T., Saikku P., Kujala P., et al. Clinical picture of Chlamydia pneumoniae requiring hospital treatment: a comparision between chlamydial and pneumococal pneumonia. Thorax 1996; 51:185-189.
36. Leroy O., Saux P., Bedos J.P., et al. Comparison of levofloxacin and cefotaxime combined with ofloxacin for ICU patients with community-acquired pneu monia who do not require vasopressors. Chest 2005;128:172-183.
37. Leroy O., Santre C., Beuscart H., et al. A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. Intensive Care Med 1995;21:24-31.
38. Li J.Z., Winston L.G., Moore D.H., Bent S. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. Am J Med 2007;120:783-790.

39. Lim W.S., Van der Eerden M.M, Laing R., et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax 2003;58:377-382.
40. Lim W.S., Baudouin S.V., George R.C., et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: update 2009. Thorax 2009;64:iii1-55.
41. Macfarlane J., Boswell T., Douglas G., et al. British Thoracic Society Guide lines for the management of community acquired pneumonia in adults admitted to hospital. Thorax 2001;56 (suppl 4).
42. Man S.Y., Lee N., IP M., et al. Prospective comparison of three predictive rules for assessing severity of community acquired pneumonia in Hong Kong. Thorax 2007;62:348-53.
43. Mandell L.A., Bartlett J.G., Dowell S.F., et al. Update of practice guidelaines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis 2003; 37: 1405-33.
44. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A., et al. Infections Diseases Society of America/ American Thoracic Society Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007;44:s27-72.
45. Marras T.K., Gutierrez C., Chan C.K. Applying a prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. Chest 2000;118:1339-1343.
46. Martinez J.A., Horcajada J.P., Almela M., et al Addition of a macrolide to a β-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. Clin Infect Dis 2003;36:389-395.
47. Menendez R., Ferrando D., Valles J.M., et al. Initial risk class and length of hospital stay in community acquired pneumonia. Eur Respir J 2001;18:151-156.
48. Menendez R., Torres A., Zalacain R., et al Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. Thorax 2004;59:960-965.
49. Metlay J.P., Fine M.J. Testing Strategies in the Initial Management of Patient with Community-Acquired Pneumonia. Ann Intern Med 2003;138:109-118.
50. Mills G.D., Oehley M.R, Arrol B. Effectiveness of β lactam antibiotics com pared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe com munity acquired pneumonia : meta-analysis. BMJ 2005;330:456-460.
51. Mufson M.A., Stanek R.J. Bacteremic pneumococcal pneumonia in one Ameri can city: a 20-year longitudinal study, 1978-1997. Am J Med 1999; 107:34S-43S.
52. Neill A.M., Martin I.R., Weir R., et al. Community acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. Thorax 1996;51:1010–1016.

53. Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A., et al. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneu monia. Diagnosis, assessment of severity and initial antimicrobial therapy, prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1730-1754.
54. Plouffe J.F. Importance of atypical pathogens of community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2000;31:(suppl.2)35s-39s.
55. Ramirez J.A. and the Comunity-Acquired Pneumonia Organisation (CAPO) investigators. Worldwide Perspective of the quality of care provided to hospitalized patients with comunity-acquired pneumonia: results from CAPO internationa cohort study. Seminars in Respir Crit Care Med 2005;26:543-552.
56. Ruiz M., Ewig S., Marcos M.A., et al. Etiology of community-acquired pneu monia: impact of age, comorbidity, and severuty. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:397-405.
57. Sanyal S., Smith P.R., Saha A.C., et al. Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:346–348.
58. Simpson J.C.G., Hulse P., Taylor P.M., et al. Do radiographic features of acute infection influence management of lower respiratory tract infection in the community? Eur Respir J 1998;12:1384-1387.
59. Speets A.M., Hoes A.W., van der Graaf V., et al. Chest radiography and pneumonia in primary care: diagnostic yield and consequences for patient management. Eur Respir J 2006;28:933-938.
60. Stahl J.E., Barza M., Desjardin J., et al. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on lenght of stay in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 1999;159: 2576-2580.
61. Torres A. Monotherapy in severe community-acquired pneumonia:is it worthy? Chest 2005;128:10-13.
62. Urgess D.S., Lewis J.S. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on medical outcomes for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Clin Ther 2000;22:872-878.
63. Van der Eerden M.M., Vlaspolder F., de Graaff C.S., et al. Value of intensive diagnostic microbiological investigation in low- and high-risk patients with community-acquired pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005;24:241–249.
64. Waterer G.W., Kessler L.A., Wunderink R.G. Delayed administration of an tibiotics and atypical presentation in community acquired pneumonia. Chest 2006;130:11-5.
65. Waterer G.W., Somes G.W., Wunderink R.G., et al. Monoterapy may be sub optimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. Arch Intern Med 2001;161:1837-1842.
66. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., et al ERS Tase Force in collaboration with ESCMID: Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur Respir J 2005; 26:1138-1180.

67. Woodhead M. Community-acquired pneumonia guidelines – an international comparison. A view from Europe. Chest 1998;113:183-187.
68. Рачина С.А., Козлов С.Н., Иделевич Е.А., и др. Представления врачей поликлиник об этиологии и тактике лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях. 2005г. http://medi.ru.
69. Страчунский Л.С., Богданович Т.М. Состояние антибиотико-резистентности в России. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. Под ред. Страчунского ЛС, Белоусова ЮБ, Козлова СН. Москва, 2000. с. 7-11.

## Capitolul XIII

# PNEUMONIILE NOSOCOMIALE

Pneumonia nosocomială (PN) este o infecție severă contractată în spital, fiind asociată cu morbiditate și mortalitate înaltă.

Ghidurile actuale propun o divizare a PN în:

- *pneumonia nosocomială* (propriu - zisă) - pneumonia cu debut la peste 48 ore de la internare în secție, la pacienții care nu au fost intubați în momentul internării (cu condiția că infecția nu a fost în perioada de incubare în momentul internării). Pacienții cu PN pot fi internați în secțiile de profil general sau, în cazul evoluției severe a bolii, în SATI;

- *pneumonia asociată ventilației mecanice* (PAVM) cu debut la peste 48 ore de la intubația orotraheală sau PN severă la pacienții care au necesitat intubație;

- *pneumonia asociată îngrijirilor medicale specializate* (PAÎM), care include pneumoniile la pacienții internați de urgență în staționar pentru mai mult de 2 zile în ultimele 90 de zile; pacienții din centrele de îngrijire sau cu spitalizări prelungite; pacienții cu antibioticoterapie intravenoasă recentă, chimioterapie sau îngrijiri ale plăgilor (30 zile precedente infecției curente); pacienții hemodializați [1,2].

*Tabelul 13.1*

**FACTORII DE RISC PENTRU INFECȚIILE CU GERMENI MULTIREZISTENȚI [2]**

| |
|---|
| - Folosirea antibioticelor în antecedende (ultimele 90 de zile);<br>- Durata spitalizării curente către debutul pneumoniei ≥ 5 zile;<br>- Frecvența crescută a rezistenței microbiene la antibiotice în comunitate sau în unitatea în care este internat pacientul;<br>- Prezența factorilor de risc pentru PAÎM:<br>-- spitalizări ≥ 2 zile în antecedente (ultimele 90 de zile);<br>-- dializă cronică;<br>-- spitalizări prelungite și frecvente;<br>-- pacienții din centre de îngrijire;<br>-- terapii în ambulator (incluzând antibiotice);<br>-- membrii de familie a bolnavului cu germeni multirezistenți;<br>- Stări cu imunitate compromisă. |

## Epidemiologie

După frecvență PN este a doua din toate infecțiile nosocomiale, iar după rata deceselor se plasează pe primul loc. Incidența generală a PN în SUA este de 5-10 cazuri la 1000 spitalizări, dar crește de aproximativ 20 ori la pacienții cu suport ventilator [1,2]. Conform statisticii oficiale în RM pneumoniile nosocomiale constituie 4% din totalul infecțiilor nosocomiale [9]. Incidența reală a PAV rămâne necunoscută, fapt determinat de dificultatea diferențierii (la pacientul cu ventilație mecanică) a PN cu alte infecții ale tractului respirator inferior, cum ar fi traheobronșita [18]. Aproximativ la 6-27% din pacienții ventilați se dezvoltă PAV, riscul fiind dependent de durata de ventilație: în primele 5 zile de ventilație riscul este de 3%, pe când după a 10-a zi el este estimat la 1% [1,18].

PN este cea mai frecventă infecție întâlnită la pacienții din SATI, constituind 25% din totalul infecțiilor nosocomiale din secțiile respective. Astfel că incidența PN la pacienții din SATI variază de la 6% până la 52% [11]. Majoritatea absolută (90%) dintre episoadele de PN apar în timpul ventilației mecanice [1].

Indicele letalității în PN la fel este foarte înalt și, conform diferitor studii, mortalitatea generală variază între 30-70%, în timp ce "mortalitatea atribuabilă" (decesele care nu ar fi survenit în absența PN) este estimată la 33-50% [8].

Un factor important epidemiologic și de pronostic este momentul instalării PN:

- PN cu debutul precoce se dezvoltă în primele 4 zile de la internare, de obicei are un pronostic bun, fiind cauzată de germenii cu sensibilitate bună la antibiotice;
- PN cu debutul tardiv se dezvoltă după a 5-a zi de la internare, este asociată cu o mortalitate mai mare, iar germenii cauzali sunt multirezistenți la antibiotice;

PN cu debutul precoce, dar la pacienții care au administrat antibiotice sau au fost spitalizați în ultimele 90 de zile până la contractarea pneumoniei. Aceste cazuri, datorită riscului sporit de infecție cu germeni multirezistenți (*tabelul 13.1*), vor fi abordate ca și PN cu debutul tardiv [20].

## Etiologie

Majoritatea pacienților cu PN, PAVM sau PAÎM au risc crescut de colonizare sau infecție cu germeni multirezistenți (GMR). Aceste infecții nosocomiale sunt cel mai frecvent cauzate de bacili aerobi Gram negativi sau coci Gram pozitivi. Rata rezistenței tulpinilor microbiene intraspitalicești este importantă și variază nu doar de la o regiune (țară) la alta, dar și de la un spital la altul [18].

În PN cu debutul precoce, la pacienții fără factori de risc pentru GMR, cei mai frecvenți agenți cauzali sunt *Streptococcus pneumonie* și *Haemophilus influenzae*. Bacilii Gram negativi (*Pseudomonas aeruginosa, E.coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus* și *Acinetobacter* spp.) sunt cei mai frecvenți în etiologia PN cu debutul tardiv. Incidența germenilor anaerobi este redusă [7].

*Pseudomonas aeruginosa* (fiind cel mai frecvent germene multirezistent Gram negativ în PN și PAVM) posedă o rezistență majoră intrinsecă la numeroase antibiotice [20,21]. În majoritatea cazurilor rezistența este mediată prin pompe de eflux. În SUA este semnalată creșterea rezistenței la piperacilină, ceftazidim, cefepim și alte betalactamice, imipenem și meropenem, aminoglicozide, fluorochinolone [16].

Speciile de *Klebsiella* au rezistență intrinsecă la ampicilină și alte aminopeniciline și pot dezvolta rezistența la cefalosporine și aztreonam prin producerea de betalactamaze de spectru larg [15].

Speciile de *Enterobacter* produc o β-lactamază cromozomială ce dezvoltă rezistență la cefoxitin și la cefotetan, dar păstrează sensibilitatea la carbapenemi.

*Acinetobacter* spp. în marea majoritate sunt sensibile la carbapenemi. Însă incidența tulpinilor producătoare de metaloenzime sau carbapenemaze crește.

Nu mai puțin importantă (în special, datorită antibiorezistenței) este și flora Gram pozitivă - tulpinele rezistente de *Staphylococcus aureus* (MRSA - *meticillin resistant Staphylococcus aureus*). În ultimele decenii a fost înregistrată o creștere semnificativă a rezistenței *Staphylococcus aureus* la meticillină/oxacillină, care constituie circa 55% în SUA și 60% în Europa [19]. Pneumonia cauzată de *Staphylococcus aureus* mai frecvent este întâlnită printre pacienții cu DZ, cu traume craniocerebrale, la pacienții din SATI.

*Streptococcus pneumonie* și *Haemophilus influenzae* sunt responsabili de PN cu debut precoce la pacienții fără factori de risc pentru GMR. La moment *S.pneumoniae* a dezvoltat rezistență la penicilină, unele tulpini - și la cefalosporine, macrolide, tetracicline și clindamicină [1,18]. Practic toate tulpinile rezistente sunt sensibile la

fluorochinolone respiratorii, la vancomicină și linezolid. Rezistența *Haemophilus influenzae* la alte antibiotice (decât penicilinele) este mai rar întâlnită în practica terapeutică.

PN pot fi cauzate și de *Legionella pneumophila*, iar la pacienții imunocompromiși (infecția HIV/SIDA, DZ, boli pulmonare cronice, insuficiența renală cronică avansată) - de *Pneumocystis jiroveci*. PN din *Legionella* mai frecvent se înregistrează în spitalele, în care se desfășoară lucrări de construcție. La fel germenele este depistat în conductele de apă [1,18].

Fungii (*Candida, Aspergillus fumigatus*) rar afectează pacienții imunocompetenți, însă des determină infecții nosocomiale la pacienții cu transplant de organe sau la imunocompromiși.

Virușii (gripal, paragripal, virusul sincițial respirator, adenovirusul) sunt cauza infecțiilor nosocomiale în circa 70% cazuri [18].

În peste 50% din PN etiologia este polimicrobiană.

## Patogenie

PN apare în momentul, în care echilibrul dintre factorii de apărare a gazdei (mecanici, celulari, umorali) și factorii de agresiune ai agentului infecțios este modificat în favoarea germenului patogen.

În patogenia PN și PAVM sunt implicați numeroși factori: severitatea maladiilor preexistente, antibioticoterapia anterioară, intervențiile chirurgicale de urgență, manipulațiile medicale invazive pe tractul respirator.

Surse patogenice pot fi îngrijirile medicale, mediul înconjurător (apa, aerul, echipamentul), transferul microorganismelor de la pacienți și/sau personal. În patogeneza PN și PAVM sunt importante expunerea la chirurgia de urgență, aparatura respiratorie invazivă [18].

Principala cale de pătrundere a germenului patogen în căile respiratorii inferioare o constituie aspirația din orofaringe sau scurgerea secrețiilor cu bacterii în jurul sondei de intubație. Microaspirația, fiind un eveniment absolut normal la majoritatea populației, devine o problemă majoră la pacienții internați în staționar. În primele 4 zile de internare orofaringele pacienților este colonizat de flora patogenă Gram negativă sau GMR, care posedă o virulență deosebită. Scăderea *clearance*-ului arborelui bronșic și colonizarea orofaringelui cu microorganisme oportuniste (în mare măsură datorate comorbidităților severe) vor contribui la pătrunderea patogenilor în pulmoni prin microaspirație. Stomacul și sinusurile paranazale par să fie rezervoare pentru germenii patogeni, fapt ce contribuie la colonizarea orofaringelui.

Mai rar căi de infectare pulmonară sunt inhalarea microorganismelor, diseminarea hematogenă de la catetere intravenoase, reactivarea infecțiilor latente (de exemplu, tuberculoza) [2]. Macroaspirația cu conținutul stomacal are loc în prezența

factorilor favorizanţi: tulburări de conştienţă, comorbidităţi neurologice, traumatism, intubaţia tractului respirator şi gastrointestinal, clinostatism. În patogeneza PAVM este importantă embolizarea în căile respiratorii inferioare a biofilmului infectat din sonda endotraheală.

***Factorii de risc***

Factorii de risc pentru dezvoltarea PN pot fi nemodificabili sau modificabili, care sunt ţinta măsurilor preventive. Factorii de risc ce ţin de gazdă sunt: vârsta pacientului > 60 ani; bolile acute sau cronice grave; BPCO; insuficienţa multiplă de organe; SDRA; coma sau conştienţa inhibată; malnutriţia; acidoza metabolică; hipotensiunea arterială; fumatul, alcoolismul.

Un şir de factori de risc ţin de intervenţiile medicale:

- ventilaţia mecanică: intubaţia sau ventilaţia mecanică sporesc riscul de dezvoltare a PN de circa 20 ori, incidenţa pneumoniei fiind mult mai mică la pacienţii, la care a fost aplicată masca facială. La fel sunt importante durata ventilaţiei mecanice şi reintubaţia, care sporesc riscul pentru PAVM;
- traheostomia;
- sonda nasogastrică;
- administrarea blocanţilor de $H_2$-receptori şi a antacidelor (fiind utilizate în tratamentul ulcerelor de stress, modifică pH sucului gastric, astfel favorizând colonizarea masivă cu bacterii Gram negative), corticosteroizilor, citostaticelor, sedativelor;
- intervenţiile chirurgicale prelungite;
- utilizarea neraţională a antibioticelor (creşte rata GMR);
- alimentaţia enterală - sonda nazogastrică facilitează refluxul gastro-esofagian;
- poziţia îndelungată în clinostatism înlesneşte microaspiraţia [1,6,9,10].

## Diagnostic

Diagnosticul de PN are drept obiective confirmarea pneumoniei şi determinarea agentului cauzal. Diagnosticul pozitiv de PN, practic este formulat în baza simptomelor şi semnelor clinice de infecţie respiratorie (de regulă, pneumoniile contractate în spital sunt grave) şi confirmate radiologic prin infiltrate pulmonare, toate apărute după cel puţin 48 ore de la spitalizarea pacientului.

Ghidurile internaţionale recomandă două strategii de diagnosticare a PN: clinică şi bacteriologică [1,19].

***Abordarea clinică*** presupune stabilirea diagnosticului la prezenţa a cel puţin 2 manifestări clinice (febră >38°C, leucocitoză sau leucopenie, expectoraţii purulente) şi a infiltratului pulmonar (nou sau progresiv) la examenul radiologic.

Stabilirea diagnosticului de pneumonie nosocomială deseori este dificilă. Semnele de infecţie (febra, leucocitoza) sunt nespecifice şi pot apărea într-un şir de alte situaţii clinice: traumatism, perioada precoce postoperatorie, plagă deschisă.

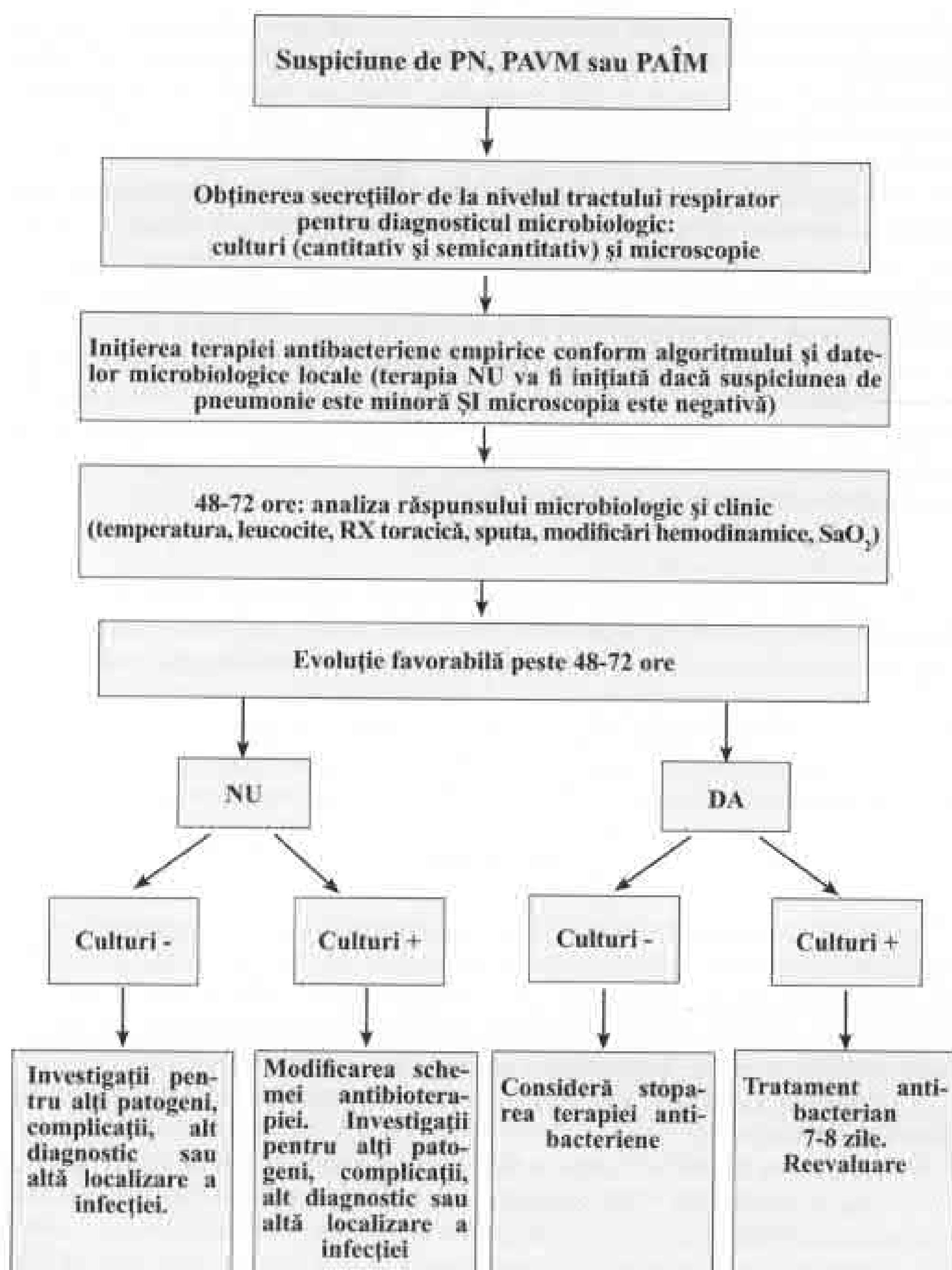



*Figura 13.1*
Managementul pneumoniilor nosocomiale.
PAÎM - pneumonia asociată îngrijirilor medicale specializate; PAVM - pneumonia asociată ventilației mecanice; PN - pneumonia nosocomială, RX-radiografia.

Dificil este și diagnosticul diferențial al opacității radiologice, infiltratele pulmonare fiind date și de alte procese neinfecțioase: edemul pulmonar, SDRA, atelectazia, TEAP. Pentru optimizarea diagnosticării pneumoniilor nosocomiale ghidurile actuale propun scoruri clinice de infecție pulmonară - o combinație de date clinice, radiologice, fiziologice (oxigenoterapia) și microbiologice [1,18].

Inițierea cât mai precoce a antibioticoterapiei se impune la toți pacienți suspecți de PAVM, chiar și în lipsa datelor certe microbiologice. Antibioterapia necesită reevaluare în următoarele 48-72 ore în baza răspunsului clinic și a rezultatelor microbiologice, fapt ce va permite evitarea tratamentului antibacterian nejustificat [1].

***Abordarea bacteriologică a diagnosticului*** presupune însămânțarea specimenelor respiratorii, sângelui, lichidului pleural (boala complicată cu pleurezie) la toți pacienții. Determinarea etiologiei PN cu determinarea antibiorezistenței germenilor izolați este obligatorie. Este foarte important a preleva probele biologice (spută, aspirat traheal, lavaj bronhoalveolar, periaj protejat) până la inițierea antibioticoterapiei. Colorația Gram este simplă și utilă pentru orientarea terapiei inițiale.

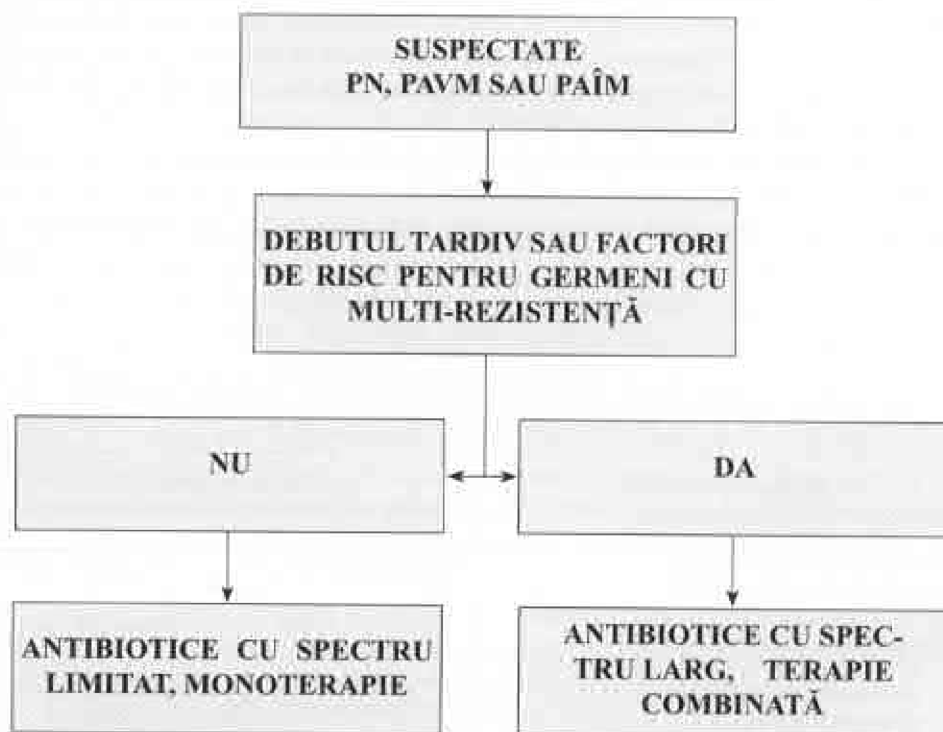



*Figura 13.2*
Algoritmul pentru inițierea tratamentului antibacterian empiric în pneumonia asociată îngrijirilor medicale specializate (PAÎM), pneumonia asociată ventilației mecanice (PAVM) și pneumonia nosocomială (PN).

Pentru un diagnostic pozitiv este necesară analiza cantitativă a culturii de microbi şi confirmarea creşterii peste concentraţia limită (sub această valoare se presupune colonizarea) [1].

Rezultatul examenului sputei trebuie interpretat cu prudenţă. Astfel, prezenţa bacililor Gram negativi, a stafilococului auriu sau a *H.influenzae* impune diferenţierea de contaminarea sputei cu flora orofaringiană. Acest moment poate fi depăşit prin mai multe prelevări - de spută, hemoculturi, culturi din lichidul pleural. Frecvenţa bacteriemiei secundare în PN constituie 2-6% (practic în toate cazurile fiind reprezentate de flora Gram negativă) şi se asociază cu sindromul septic [3].

Atunci când nu sunt contraindicaţii, se recomandă prelevări invazive ale secretului bronşic - aspirate obţinute nemijlocit din căile respiratorii inferioare - transtraheal (fibrobronhoscopia cu prelevări prin periaj protejat, lavaj bronhoalveolar) sau transtoracic. Aceste metode sunt recomandate în special cazurilor cu prezentare atipică, evoluţie extrem de severă, gazdă imunocompromisă sau lipsa răspunsului la tratament, când identificarea patogenului şi antibiograma sunt vital necesare.

Examenul bacteriologic furnizează date privind natura agentului patogen, permit iniţierea sau întreruperea tratamentului antibacterian, sunt utile pentru obiectivizarea antibioticorezistenţei. Dezavantajele metodei sunt durata de obţinere a răspunsului diagnostic, rezultatele fals negative (cel mai des datorită antibioticoterapiei administrată în ultimele 24-72 ore).

Sputocultura negativă ar exclude o pneumonie bacteriană dar nu şi una virală sau din *Legionella*, iar un aspirat traheal steril (cu condiţia că în ultimele 72 ore nu a fost modificat tratamentul cu antibiotice) în 92% impune un alt diagnostic decât PN sau PAVM [14].

*Tabelul 13.2*

**ANTIBIOTERAPIA EMPIRICĂ INIŢIALĂ PENTRU PN SAU PAVM CU DEBUTUL PRECOCE, LA PACIENŢII FĂRĂ FACTORI DE RISC PENTRU GMR [18]**

| ***Germeni potenţiali*** | ***Antibiotic recomandat*** |
|---|---|
| *Streptococcus pneumoniae*<br>*Haemophylus influenzae*<br>*Staphylococcus aureus* meticilino-sensibil<br>Bacili Gram negativi sensibili:<br>*E.coli*<br>*Klebsiella pneumoniae*<br>*Enterobacter spp.*<br>*Proteus spp.*<br>*Seratia* | Ceftriaxon<br>*sau*<br>Levofloxacină, moxifloxacină sau ciprofloxacină<br>*sau*<br>Ampicilină/sulbactam<br>*sau*<br>Carbapenemi |

## Tratamentul empiric al pneumoniilor nosocomiale

Anterior alegerea antibioticului pentru fiecare pacient era făcută în funcție de profilul secției, în care a fost contractată pneumonia nosocomială: secțiile de profil general (terapeutic sau chirurgical) sau în secția de reanimare. Actualmente antibioterapia este selectată în baza prezenței sau absenței factorilor de risc pentru GMR, precum și în funcție de debutul bolii - precoce sau tardiv (*figura 13.2*).

Dacă pacientul dezvoltă PN în timpul sau la scurt timp după un tratament antibacterian (primit pentru altă infecție) este preferabil tratamentul empiric al PN cu antimicrobiene dintr-o clasă diferită, pentru a evita rezistența.

De menționat că toate recomandările la această categorie de bolnavi sunt relative: la planificarea farmacoterapiei se va ține cont de structura infecțiilor nosocomiale locale și de antibioticorezistența tulpinilor locale.

***PN sau PAVM la pacienții fără factori de risc cunoscuți pentru GMR, debutul precoce, indiferent de gradul de severitate***

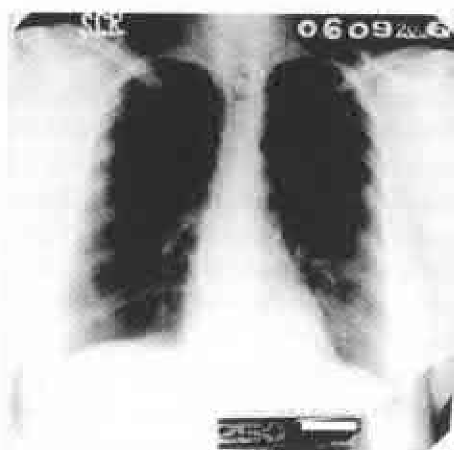
Germenii implicați sunt *Streptococcus pneumonie, Haemophylus influenzae, Staphylococcus aureus* meticilino-sensibil și bacilii gram-negativ sensibili (*E.coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Seratia*). Se recomandă antibioterapia cu cefalosporine de generația a III-a, fluorochinolone (cele respiratorii sunt de preferat) sau cu ampicilină/sulbactam (*tabelul 13.2*).

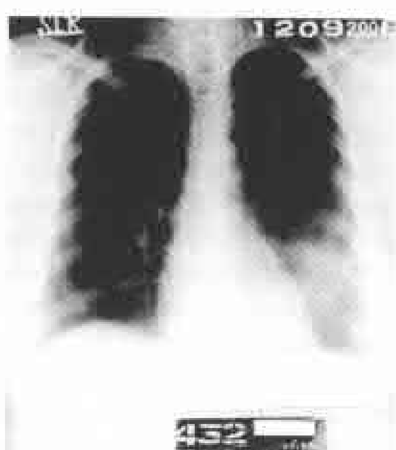
***PN, PAVM sau PAÎM cu debut tardiv sau la pacienții cu factori de risc pentru GMR, indiferent de gradul de severitate***

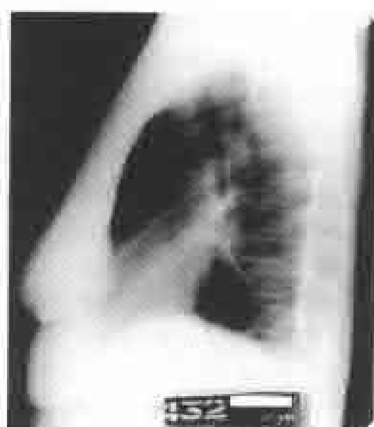
Pe lângă agenții cauzali enumerați mai sus (*tabelul 13.2*) crește ponderea germenilor multirezistenți : *Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter, Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent. Acest fapt impune necesitatea unei antibioticoterapii combinate, în special cu preparate cu acțiune antipiocianică (*tabelul 13.3*). Dacă este suspectată infecția cu *Klebsiella pneumoniae rezistentă* sau *Acinetobacter* carbapenemii sunt de elecție. Pneumoniile prin Legionella pneumophila vor fi tratate în combinație cu un macrolid (ex. azitromicina) sau fluorochinolone (ciprofloxacina sau levofloxacina).

Terapia empirică inițială necesită reevaluare la obținerea rezultatelor microbiologice. Modificarea tratamentului este necesară în cazul depistării unor germeni rezistenți sau apariția unor germeni noi la pacienții non-responderi.

În cazul unei antibioticoterapii adecvate evoluția clinică favorabilă va fi notificată la 48-72 ore de terapie, în acest interval schema tratamentului nu ar trebui modificată decât dacă se observă o dinamică negativă a stării pacientului [14].



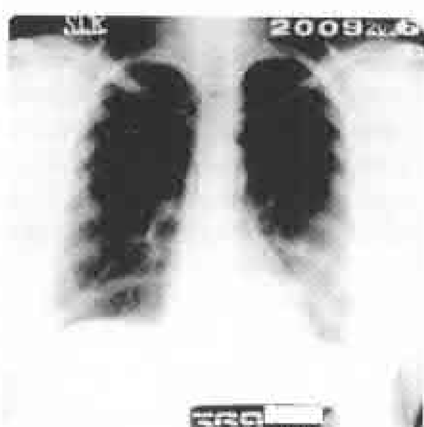




*Figura 13.3*
Pneumonie nosocomială debutată după efectuarea colecistectomiei.
A - radiografia cutiei toracice anterior intervenției chirurgicale.
B,C - radiografia cutiei toracice incidență PA și profil stâng (a 6-a zi postoperator), prezintă sindrom de condensare pulmonară în lobul inferior pe stânga.
D - persistența infiltrațiilor pulmonare la 8 zile de antibioticoterapie (CS III+ macrolid)
E, F - radiografia (PA și profil stâng) la 22 zi de la debutul bolii, prezintă opacități tip sticlă mată și reticulare în lobul inferior pe stânga (resorbție lentă a infiltrației pneumonice).


E

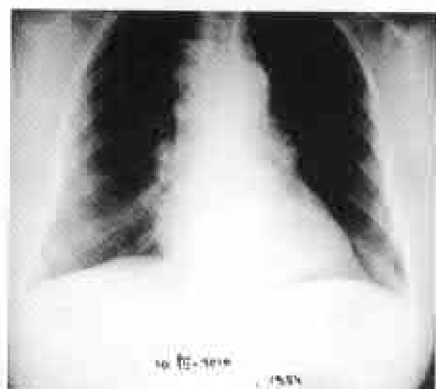

F

Datele microbiologice (hemoculturi, sputoculturi, însămânțările lichidului pleural) ajută la aprecierea evoluției clinice a procesului infecțios: eradicarea bacteriană, suprainfecția, infecția recurentă sau persistentă.

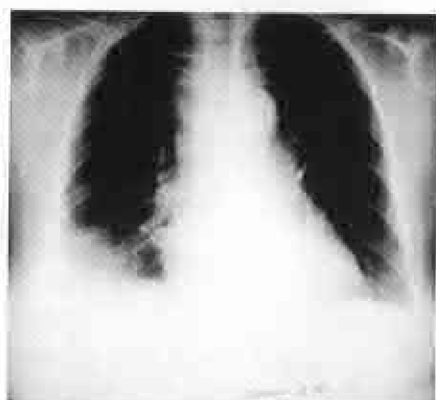
Radiografia toracelui are valoare limitată în aprecierea evoluției favorabile a unei pnemonii severe. În plus, modificările radiologice pot fi prezente din start la pacienții cu bacteriemii sau care suportă infecții cu germeni extrem de virulenți. În cazul pacienților în vârstă sau prezenței maladiilor preexistente (BPCO) schimbările favorabile radiologice apar după ameliorarea clinică [13]. Progresia spre afectare multilobară, creșterea cu peste 50% a infiltratului pulmonar în ultimele 48 ore, apariția cavităților sunt semnele evoluției nefavorabile [2].

Cauze ale răspunsului nefavorabil la antibioticoterapie pot fi:

- tratament antibacterian inițial neadecvat (la alegerea tratamentului antibacterian trebuie luate în considerație nu doar spectrul bacteriologic, dar și dozele, calea de administrare potrivite, pentru a asigura concentrații optime de antibiotic la locul infecției);
- un diagnostic alternativ (edemul pulmonar, SDRA, atelectazia, TEAP, pneumonie prin aspirație);
- factorii dependenți de pacient și de patologia asociată (ventilație mecanică prelungită, insuficiența respiratorie, vârsta >60 ani, infiltrate bilaterale, antibioterapie în antecedente, boală pulmonară cronică);
- factori dependenți de germenii implicați (antibiorezistență, etiologie fungică, virală, micobacteriană);
- complicații apărute în timpul tratamentului sau febră din alte cauze (sinuzite, infecții de cateter, infecții de tract urinar, abcese pulmonare) [15].


A


B


C


D

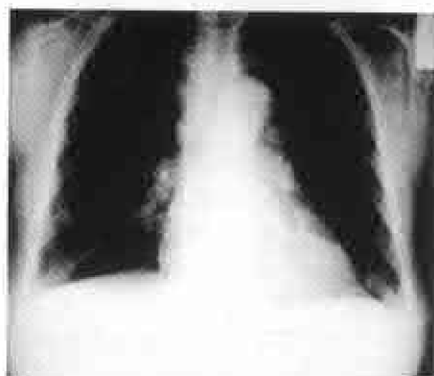

E

*Figura 13.4*
Pneumonie nosocomială la o pacientă internată pentru hepatită cronică toxică, etilică.
A, B - radiografia (incidenţă PA şi profil drept) la internare fără leziuni pulmonare.
C, D - radiografia (incidenţă PA şi profil drept) la a 9 zi de internare, dictată de apariţia sindromului de impregnare infecţioasă şi de condensare pulmonară, prezintă apariţia infiltraţiilor pulmonare în lobul mediu şi inferior pe dreapta (în sputocultură a fost izolat *Pseudomonas aeruginosae*).
E - radiografia efectuată peste 8 zile de tratament antibacterian prezintă resorbţia totală a infiltraţiei pulmonare.

*Tabel 14.3*

**ANTIBIOTERAPIA EMPIRICĂ INIŢIALĂ PENTRU PN, PAVM SAU PAÎM CU DEBUT TARDIV SAU CU FACTORI DE RISC PENTRU GMR**

| ***Germeni potenţiali*** | ***Schema terapeutică recomandată*** |
|---|---|
| *Streptococcus pneumoniae*<br>*Haemophylus influenzae*<br>*Staphylococcus aureus* meticilino-sensibil | Cefalosporine antipseudomonas (cefepim, ceftazidim)<br>*sau*<br>Carbapenemi antipseudomonas (imipenem, meropenem)<br>*sau*<br>β-lactamice/inhibitor β-lactamaze (piperacilin-tazobactam) |
| Bacili Gram negativi sensibili:<br>*E.coli*<br>*Klebsiella pneumoniae*<br>*Enterobacter spp.*<br>*Proteus spp.*<br>*Seratia* | ***plus***<br>Fluorochinolone antipseudomonas (ciprofloxacina sau levofloxacina)<br>*sau*<br>Aminoglicozide (amikacina, gentamicina, tobramicina) |
| Germenii multirezistenţi:<br>*Pseudomonas aeruginosa*<br>*Klebsiella pneumoniae*<br>*Acinetobacter*<br>*Staphylococcus aureus* meticilino - rezistent<br>*Legionella pneumophila* | ***plus***<br>Vancomicina sau Linezolid |

## Profilaxia pneumoniei nosocomiale

Toţi factorii de risc pentru dezvoltarea PN sunt divizaţi în cei modificabili şi cei nemodificabili. Factorii de risc modificabili sunt ţinta măsurilor de profilaxie a PN. Se mai pot evidenţia factorii de risc ce ţin de gazdă şi factorii de risc ce ţin de intervenţii medicale [1,6,9,10].

Măsurile generale de profilaxie cuprind: instruirea personalului, dezinfecţia mâinilor, supravegherea infecţiilor din SATI, stabilirea protocoalelor locale de terapie antibacteriană la pacienţii suspectaţi cu PN.

Intubarea şi ventilaţia mecanică: intubarea şi reintubarea trebuie evitate (unde este posibil). Intubarea orotraheală şi sondele orogastrice sunt de preferat intubării nazotraheale şi sondelor nazogastrice. Este recomandată aspiraţia continuă a regiunii subglotice.

Aspiraţia, poziţia corpului, alimentaţia enterală: se recomandă poziţia semişezândă a pacientului, iar alimentaţia enterală este preferată nutriţiei parenterale.

Antiseptice orale şi antibiotice: antibioticoterapia de rutină pentru 24 ore asociată intubaţiei traheale de urgenţă s-a dovedit a fi utilă în scăderea incidenţei PN, iar utilizarea orală de clorhexidină poate reduce incidenţa PN.

Profilaxia hemoragiei de stres, transfuzia de sânge, controlul glicemiei sunt la fel măsuri de profilaxie.

***Bibliografie***


1. American Thoracic Society Documents. Guidelines for the management of adults with hospital-aquired, ventilator-associated and healthcare associated pneumonia. The official statement of the American Society and the Infectious Diseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388-416.
2. American Thoracic Society. Hospital Acquired Pneumonia in adults : diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventive strategies. A consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 1995;153:1711-1725.
3. Bartlett J.G. Management of Respiratory Tract Infections, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 1999, 198 p.
4. Blot F., Raynard B., Chachaty E., et al. Value of Gram stain examination of lower respiratory tract secretions for early diagnosis of nosocomial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1731-1737.
5. Bragford P.A. Extended-spectrum β-lactamases in the 21st century : characteriza tion, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev 2001;14:933-951.
6. Chastre J., Fagon J-Y. Ventilator-associated pneumonia. State of the Art. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:867-903.
7. Courvalin P. Evolutionary strategy of antibiotic resistance. Bull Mem Acad R Belg 2002;157:301-309.
8. Craven D.E., Kunches L.M., Kilinsky V., et al. Risc factors for pneumonia and fa tality in patients receiving continuous mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis 1986;133:792-796.
9. Ghid de Supraveghere şi Control în Infecţiile Nosocomiale. Ediţia 1. Chişinău 2008:57-61.
10. Hunter J.D. Ventilator associated pneumonia. Postgrad Med J 2006;82:172-178.
11. International conference for the development of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. Chest 2001;120:955-970.
12. Livermore D.M. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa: our worst nightmare ? Clin Infect Dis 2002;34:634-640.

13. Luna C.M., Blanzaco D., Niederman M.S., et al. Rezolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early predictod of outcome. Crit Care Med 2003;31:676-682.
14. Luna C.M., Niederman M.S. What is the natural history of nosocomial pneumonia? Semin Respir Crit Care Med 2002;23:471-479.
15. Meduri G.U., Maudlin G.L., Leeper K., et al. Causes of fever and pulmonary densitis in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. Chest 1994;106:221-235.
16. Richards M.J., Edwards J.R., Culiver D.H., et al. Nosocomial infections in medical ICUs in the United States : National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit Care Med 1999;27:887-892.
17. Săndesc D., Bedreag O. Managementul pneumoniilor nosocomiale şi comunitare severe - ghiduri şi protocoale. Ghiduri şi Protocoale în Anestezie şi Terapie Intensivă 2004;5-14.
18. Săndesc D. Noile ghiduri de management al pneumoniilor nosocomiale. Actualităţi în anestezie, terapie intensivă şi medicină de urgenţă. Timişoara 2006;172-186.
19. Tores A., Ewig S., Lode H., et al. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia : European perspective. Intensive Care Med 2009;35:9-29.
20. Trouillet J.L., Chastre J., Vuagnat A., et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:531-539.
21. Van Eldre J. Multicentre surveillance of Pseudomonas aeruginosa susceptibility patterns in nosocomial infections. J Antimicrob Chemother 2003;51:347-352.

*Capitolul XIV*

# PNEUMONIILE ÎN CONDIȚIILE DE IMUNITATE COMPROMISĂ

Actualmente se conturează utilizarea tot mai largă a tratamentelor imunosupresive, a chimioterapiei antitumorale. De asemenea, tratamentul unor boli relativ frecvente (astmul bronșic, artrita reumatoidă, boli inflamatorii ale intestinului) a devenit din ce în ce mai agresiv, cu utilizarea medicamentelor antiinflamatorii monoclonale, metotrexatului sau ciclosporinei. Toate acestea, de rând cu alte boli, ce decurg cu alterarea imunității celulare și/sau umorale, au condus la creșterea numărului de bolnavi cu imunitatea compromisă și la sporirea incidenței infecțiilor oportuniste [16].

Condiții care realizează imunosupresia severă sunt tratamentele imunosupresive (la pacienții cu transplant de organe solide, transplant medular, boli de sistem), chimioterapia antitumorală, hemopatiile maligne, precum și bolile caracterizate prin perturbarea mecanismelor de imunitate celulară sau cea umorală (mai des infecția HIV/SIDA, mai rar imunodeficitele congenitale *etc.*) [12,14].

Pneumonia este o complicație frecventă la bolnavii cu imunodeficit sever, survenind la circa 15% dintre persoanele cu transplant de organe solide și la peste 50% dintre HIV-infectați [10].

La imunocompromiși oricare dintre bacteriile patogene sunt capabile să producă infecții pulmonare. Germenii Gram negativi (în special *Pseudomonas aeruginosa*) creează dificultăți mult mai mari față de germenii Gram pozitivi (chiar și *Staphylococcus aureus*). Totuși, la acești pacienți infecțiile respiratorii sunt cauzate, în special, de germenii "oportuniști" (condiționat patogeni), microorganisme slab virulente, incapabile să învingă mecanismele protectoare normale. Prin urmare, factor etiologic al infecțiilor pulmonare la imunocompromiși pot fi bacteriile, fungii, virușii și paraziții.

Epidemiologia și manifestările clinice ale infecțiilor pulmonare sunt determinate de gradul de imunosupresie (în special, prezența sau lipsa neutropeniei) și, în același timp, pot fi diferite la pacienții imunocompromiși cu infecție HIV/SIDA și la imunocompromișii HIV-neinfectați [16].

Mecanismele prin care se realizează imunosupresia sunt diverse, unul din cele mai importante fiind neutropenia (numărul absolut al neutrofilelor sub 500 /μ*l* sau sub 1000 /μ*l* la bolnavii cu predictori de micșorare în următoarele 24-48 ore a numărului neutrofilelor până la 500 /μ*l*). Cauzele mai frecvente ale neutropeniei sunt efectul mielosupresiv al tratamentelor antitumorale și antivirale, transplantul medular, SIDA. Neutrofilele joacă un rol esențial în apărarea gazdei de bacteriile extracelulare, în special cele incapsulate, care sunt opsonizate și ulterior fagocitate [12]. Dintre pacienții neutropenici care dezvoltă febră peste 60% au o infecție confirmată sau ocultă și cel puțin 20% dintre cei cu numărul neutrofilelor sub 100 /μ*l* au bacteriemie [11].

Structura infecțiilor la pacienții neutropenici a suferit un șir de modificări în ultimele decenii, fapt determinat în special de utilizarea antimicrobienelor cu scop profilactic. La debutul febrei neutropenice bacteriemia este predominant cu bacterii Gram pozitive (60-70% din episoadele bacteriemice sunt cauzate de un singur microorganism Gram pozitiv): stafilococ coagulazo-negativ - *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, S.viridans*; de asemenea pot fi *S.pneumoniae, S.pyogenes*. Flora Gram negativă, reprezentată în special de *Pseudomonas aeruginosa* și *Enterobacteriaceae* (*E.coli, K.pneumoniae*), deși cu o incidență mai mică, rămâne totuși o problemă, datorită asocierii tradiționale cu o mortalitate mai mare și sporirii alarmante a tulpinilor multirezistente [13].

Micozele reprezintă infecțiile cele mai severe care complică neutropenia. Fungii mai des sunt cauza infecțiilor secundare, după ce pacienții cu febră neutropenică au primit tratamente cu antibiotice de spectru larg. Doar ocazional fungii cauzează o infecție primară [6].

În 25-30% cazuri infecțiile sunt polimicrobiene, flora Gram negativă reprezentând circa 80% din componența infecțiilor mixte [11].

Riscul de contractare a infecţiilor sporeşte la persoanele cu neutropenie profundă (<100 /μl) şi îndelungată (> 5 zile). La bolnavii cu mielosupresie (reacţie adversă a tratamentelor citostatice) în paralel cu neutropenia se constată şi limfopenia, anemia, trombocitopenia. Acest fapt implică şi dereglarea imunităţii umorale, perturbarea protecţiei mucoaselor şi riscul sporit pentru alte variate infecţii [14].

S-a constatat că şi riscul contractării pneumoniei severe este în funcţie de intensitatea şi durata neutropeniei - riscul sporeşte pe fundalul neutropeniei severe, instalate rapid, cu o durată de peste 7-10 zile. Kolbe şi colegii au demonstrat că în neutropenia severă, dar de o scurtă durată (< 5 zile), incidenţa infecţiilor, inclusiv a micozelor invazive este mică. Astfel, într-un studiu desfăşurat pe pacienţi cu transplant medular în 94% cazuri a survenit febra neutropenică, bacteriemia (în special, prin coci Gram pozitivi) fiind documentată în circa 40% cazuri. Episodul de neutropenie fiind scurt, febra s-a normalizat în primele 4 zile la majoritatea pacienţilor, infiltratele pulmonare survenind doar la 5% dintre pacienţi (pneumonia, de regulă, se dezvoltă în câteva zile de la debutul febrei neutropenice), iar la pacienţii decedaţi ulterior invazia fungică nu a fost confirmată ca şi cauză de deces [9].

La imunocompromişii fără neutropenie morbiditatea şi mortalitatea din infecţii de asemenea sunt importante. De exemplu, în aspergiloza invazivă la persoanele cu transplant hepatic letalitatea atinge 90% [4].

În aceste cazuri imunosupresia rezultă, în special, din tratamentele supresive (de rând cu sindromul de imunodeficit achiziţionat). Corticosteroizii (în doză zilnică > 10 *mg* prednisolon sau doza cumulativă > 700 *mg* prednisolon) inhibă semnificativ mecanismele răspunsului imun celular. În aprecierea riscului de infecţie trebuie luat în calcul nu doar tratamentul imunosupresiv în momentul contractării ei, dar şi în perioada precedentă. De exemplu, riscul sporit pentru contractarea infecţiei va persista câteva săptămâni după puls-terapia cu corticosteroizi.

Metotrexatul, ciclofosfamida, azatioprina sunt agenţi citotoxici, care induc neutropenie, monocitopenie, limfocitopenie. Aceste medicamente inhibă atât răspunsul imun celular, cât şi cel umoral.

Ciclosporina şi tacrolimusul, medicamente utilizate în special pentru prevenirea rejetului de transplant, au acţiunea focusată pe inhibarea IL-2, IFN-γ şi altor citochine produse de limfocitele T. Ciclosporina îşi exercită efectul supresiv pe subpopulaţia de T-helperi şi practic nu influenţează T-supresorii şi limfocitele B.

Micofenolatul de mofetil (acţiune antiproliferativă pe limfocitele T şi B), sirolimusul, anticorpii monoclonali către receptorii IL-2 (daclizumab, basiliximab), la fel utilizate la pacienţii cu transplant de organe, au rol de inhibitori ai proliferării celulelor T sub acţiunea IL-2.

Pentru a preveni rejetul transplantului mai sunt utilizate serurile antilimfocitare, globulinele antitimocitare, anticorpi monoclonali către celulele T - toate influenţând supresiv răspunsul imun [14].

Riscul pentru contractarea pneumoniei mai este determinat de bolile preexistente şi de tratamentul lor, de multiplele manopere medicale invazive, prezenţa tuburilor endotraheale, sondelor nazogastrice, cateterelor intravenoase, care lezează barierele de protecţie, favorizând infectarea organismului cu tulpini ce colonizează mucoasele şi tegumentele [15].

La bolnavii HIV-infectaţi infecţiile pulmonare se considerau manifestări de bază şi cauză frecventă de mortalitate în SIDA. Structura etiologică a pneumoniilor la persoanele cu SIDA poate fi diferită în funcţie de numărul limfocitelor T ($CD_{4+}$): atunci când este peste 200 /μl agenţi cauzali mai frecvenţi sunt *S.pneumoniae, Staphylococcus aureus, H.influenzae, M.tuberculosis*. La bolnavii cu numărul T-helperilor ($CD_{4+}$) sub 200 /μl, la patogenii sus-numiţi se asociază şi alte bacterii (*S.viridans*, enterococi, tulpini intraspitaliceşti de GMR), *Pneumocystis jiroveci, Pseudomonas aeruginosa, Aspergillus*, micobacteriile, virusurile. În peste 20% cazuri pneumoniile sunt provocate de infecţii mixte [1,5].

Anterior implimentării măsurilor profilactice, pneumonia prin *Pneumocystis jiroveci* era cea mai frecventă complicaţie infecţioasă şi cauză a decesului la persoanele cu SIDA şi numărul T-helperilor ($CD_{4+}$) sub 200 /μl. Actualmente, datorită utilizării tratamentului antiretroviral activ (HAART - *highly active antiretroviral therapy*) rata infecţiei cu pneumocist a scăzut semnificativ [1].

Pneumonia prin *Pneumocystis jiroveci* este semnalată şi la circa 25% dintre pacienţii cu limfoame non-Hodgkin, la pacienţii cu transplant de organe solide (5-15% cazuri). Incidenţa bolii este mai mare la recipienţii de transplant pulmonar şi cardiopulmonar, deseori fiind etichetată ca şi infecţie nosocomială. La bolnavii cu boli reumatologice (şi tratament imunosupresiv) pneumocistul este responsabil de pneumonii în mai puţin de 2% cazuri, cu excepţia pacienţilor cu granulomatoza Wegener, la care boala se întâlneşte în circa 6% cazuri. Extrem de rar infecţia este raportată la pacienţii cu astm, glomerulonefrite, colita ulceroasă nespecifică [3,10,16].

Evoluţia pneumoniei prin *Pneumocystis jiroveci* este diferită la persoanele HIV-infectate şi cei fără HIV/SIDA: la bolnavii cu SIDA boala mai des decurge lent, cu tuse seacă, dispnee progresivă şi tablou radiologic modest (sunt recunoscute pneumoniile prin *Pneumocystis jiroveci* radiologic-negative la imunodeprimaţi). Actualmente s-a ameliorat considerabil şi pronosticul bolii (fapt determinat de implimentarea HAART), rata supravieţuirii atingând 90% în centrele specializate. Acest lucru nu este valabil şi la cei non-infectaţi: letalitatea la pacienţii cu cancer şi pneumonie pneumocistică constituie 30-60% [8].

Incidenţa pneumoniei pneumococice şi a bacteriemiei secundare creşte minim de 100 ori în prezenţa infecţiei HIV. Această complicaţie poate surveni în stadiile iniţiale ale bolii, când nivelul T-helperilor ($CD_{4+}$) este 200-400 /μl. Ulterior, pe măsura progresării imunodeficitului, creşte şi incidenţa pneumoniei prin *S.pneumoniae*. În plan de profilaxie este importantă vaccinarea antipneumococică şi aplicarea antimicrobienelor (azitromicină, claritromicină) [5].

Infecţiile cu micobacterii nu sunt frecvente la pacienţii neutropenici. Tipice sunt infecţiile cu specii cu o creştere rapidă (*M.fortuitum, M.chelonae*), care survin mai des în rezultatul bacteriemiei asociate cu cateterul central intravenos [13]. La pacienţii cu SIDA infecţiile micobacteriene sunt frecvente, în special cu *M.tuberculosis*. Anterior implimentării HAART tuberculoza pulmonară se depista de aproape 100 ori mai frecvent la HIV-infectaţi (cu un nivel al $CD_{4+}$ relativ înalt, 200-300 /µ*l*), în majoritatea cazurilor fiind constatată infecţie primară. Problemele în evoluţia tuberculozei la HIV-infectaţi sunt cauzate, în special, de incidenţa crescută a tulpinilor multidrogrezistente [15].

Alte variante clinice de infecţie micobacteriană (în special cu *Mycobacterium avium*), atât cu localizare pulmonară, cât şi cele cu diseminare, apăreau la circa 25% dintre pacienţii cu SIDA şi cu numărul limfocitelor T ($CD_4$+) sub 50 /µ*l*. După implimentarea HAART incidenţa acestor infecţii a scăzut mult. Incidenţa afectării pulmonare de către alte specii de micobacterii este determinată mai mult de lezarea barierelor de protecţie şi mai puţin de gradul imunosupresiei.

Infecţiile micobacteriene au fost raportate şi la pacienţi cu tumori, cu transplant de organe, dar în sub 1% cazuri (cu excepţia pacienţilor cu transplant pulmonar sau cardiopulmonar, la care incidenţa infecţiilor micobacteriene constituie 8-10%). Manifestările clinice la persoanele HIV-infectate şi cei fără HIV/SIDA sunt similare: febră, transpiraţii, scăderea masei corporale, astenie şi afectarea pulmonară, a ţesuturilor moi, a tractului urinar, artrite, adenite. Pronosticul infecţiei cu speciile cu creştere rapidă este favorabil în cazul utilizării macrolidicelor (claritromicină, azitromicină). Infecţia pulmonară cu *M.haemophilum* este fatală [15].

Infecţiile fungice (alţi decât *P.jiroveci*) la fel sunt frecvente, în special la pacienţii imunocompromişi cu neutropenie prelungită şi antibioterapie de spectru larg îndelungată.

Sunt comunicări despre creşterea incidenţei micozelor cu fungi clasici. *Candida* spp. determină infecţii variate, de la o leziune a mucoaselor până la forme invazive sistemice, care decurg nespecific. După curele de antibioterapie la imunocompromişi mai des este evidenţiată candidoza (cu *C.albicans*) diseminată, cu implicarea de multiple organe, cu hepatosplenomegalie. *C.albicans* produce pneumonii cu o evoluţie fulminantă la recipienţii de pulmon în primele 2 săptămâni după transplant. Sursa de fungi este donatorul, la care candida colonizează arborele bronşic. La toţi pacienţii cu risc pentru micoze se impune profilaxia antifungică [16].

Aspergiloza are o incidenţă şi mortalitate sporită în toate grupurile de imunocompromişi. De regulă, fungii determină aspergiloza pulmonară invazivă.

Printre micoze mai pot fi infecţiile diseminate cu *Fusarium* spp., care decurg asemănător cu aspergiloza.

Mucormicoza mai rar este relatată la imunocompromişi - în peste 8% cazuri printre pacienţii decedaţi cu leucemie, ocazional la pacienţii cu transplant. Evoluţia clinică a mucormicozei este asemănătoare cu aspergiloza invazivă pulmonară [16].

*Pseudomonas aeruginosa* constituie 25% din flora Gram negativă confirmată în infecțiile neutropenicilor. Piocianicul produce preponderent pneumonii primare prin bacteriemia perioadei de neutropenie după chimioterapia antitumorală sau la HIV-infectați. Pneumonia de regulă are o evoluție fulminantă, cu sepsis și insuficiență respiratorie acută. Tabloul radiologic variază: inițial, la debutul bolii, apar opacități interstițiale, care după 2-3 zile (de la debutul bolii) trec în opacități mixte, interstițiale și alveolare extinse. Examenul morfologic pune în evidență noduli necrotizați, deseori cu hemoragie în interior, cavități. Pneumonia asociată ventilației mecanice prin *Pseudomonas aeruginosa* decurge mai puțin sever, însă la fel se asociază cu o letalitate înaltă [12,13,16].

*Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter* spp. colonizează arborele respirator la pacienții spitalizați. Intubarea endotraheală sporește riscul de pneumonie prin germeni multirezistenți intraspitalicești. Pneumoniile mai frecvent sunt de focar, multilobare.

Microorganisme Gram negative mai "noi" în etiologia infecțiilor la imunocompromiși sunt *Stenotrophomonas maltophilia* și *Burkholderia cepacia*. *S.maltophilia* (este implicată mai des în bacteriemii nosocomiale) conduce la pneumonii asemănătoare cu cele prin *Pseudomonas aeruginosa*. *Burkholderia cepacia* frecvent colonizează arborele bronșic la pacienții cu fibroză chistică; cauzează pneumonii la recipienții de transplant pulmonar. Infecția se manifestă prin febră și insuficiență respiratorie severă progresivă. La neutropenici aceste microorganisme determină sepsisul asociat cu cateterele intravenoase centrale [13,16].

Dintre anaerobi (care rareori sunt factori patogeni la imunocompromiși) *Fusarium nucleatum* determină la neutropenici bacteriemie și infiltrate pulmonare nodulare (apărute prin embolizare), asociate cu faringita ulcerată [13].

*Legionella* spp. este o cauză relativ frecventă a pneumoniei la bolnavii cu transplant de organe. La alți pacienți cu imunitatea compromisă se evidențiază rar. Evoluția bolii este variată (fapt recunoscut și la imunocompetenți). Radiologic opacitățile situate inițial unilateral, în lobii inferiori, progresează rapid spre opacități multilobare, bilaterale. La pacienții imunocompromiși cu tratament corticosteroidian pneumonia poate evolua cu abcedare și formare de cavități [12].

Infecțiile virale se întâlnesc frecvent la pacienții cu leucemie și limfoame, fiind asociate mai frecvent cu imunosupresia celulară decât cu neutropenia. La neutropenici mai importanți sunt virusurile din familia *Herpesviridae* (*Herpes simplex virus*, *Varicella-Zoster virus*, *citomegalovirus*, *Epstein-Barr virus*, *human herpesvirus* 6) [13].

La începutul anilor '90 infecția cu virusul citomegalic (CMV) se constata la 7,5% dintre pacienții cu SIDA (după implementarea HAART incidența infecției a scăzut considerabil). La pacienții cu neoplasme infecția cu CMV este întâlnită extrem de rar, însă la pacienții cu transplant (fără măsuri de profilaxie) incidența bolii variază de la 8% până la 40%. Infecția poate decurge cu pneumonii difuze, hepatită și afectarea gastrointestinală, retinită (o complicație tipică pentru pacienții cu SIDA). Pronosticul

pneumoniei prin CMV este sever, în special la pacienţii cu transplant medular, rata deceselor atingând 50-80% [16].

Infecţiile virale la imunocompromişi implică şi virusuri noi - metapneumovirusul uman (identificat în 2001). Printre pneumoniile prin virusuri respiratorii la pacienţii cu imunitatea compromisă pot fi menţionate cele prin virusul gripei, paragripei, virusul respirator sinciţial, adenovirus, picornaviruşi. Pneumoniile decurg sever, cu o letalitate înaltă (de exemplu, la bolnavii cu transplant de măduvă osoasă constituie 50%).

La pacienţii cu SIDA, până la implementarea HAART, au fost evidenţiate şi infecţiile parazitare (cu *Strongyloides stercoralis* la persoanele, care au călătorit în ţările tropicale), cu protozoare (microsporidii, toxoplasmă, amebiază, leishmanioză, babesioză), toate evoluând şi cu implicare pulmonară. Infecţiile parazitare survin mai des la imunosupresia celulară [16].

***Diagnosticul pozitiv***

Stabilirea intravitală a diagnosticului de pneumonie la persoanele imunocompromise este deseori dificilă, coexistând un şir de alte cauze de febră şi de modificări radiologice pulmonare: embolismul pulmonar, tumorile, pneumonita de iradiere, atelectazia, reacţia la medicamentele citotoxice. În general, pacienţii cu neutropenie sunt gazde la un şir de infecţii, ce pot decurge simultan: infecţiile tractului digestiv (sunt cele mai frecvente la pacienţii cu chimio- şi radioterapie antitumorală), respiratorii, renale (în special, la pacienţii cateterizaţi), ale ţesuturilor moi *etc.*

Manifestările clinice ale pneumoniei la imunocompromişi sunt "şterse", modeste. Semnele şi simptomele sugestive de pneumonie pot lipsi sau pot fi eclipsate de manifestările altor infecţii severe. La pacienţii cu şoc septic, la cei sub tratament antiinflamator sau cu corticosteroizi poate lipsi febra (unii bolnavi vor prezenta chiar hipotermie). La fel, pot decurge fără febră infecţiile cu *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium septicum*, *Acinetobacter* spp. Atât germenii patogeni obişnuiţi, cât şi cei condiţionat patogeni tind să producă manifestări clinice şi radiologice similare.

Din datele anamnestice se vor stabili:

- tipul şi durata terapiei antitumorale;
- profilaxia antibacteriană sau tratamentele cu antibiotice cu spectru larg;
- procedeele medicale;
- reacţiile adverse şi interacţiunile medicamentoase.

Astfel, pneumoniile bacteriene cu germeni Gram negativi sau stafilococ auriu meticilin-rezistent survin mai frecvent în prima lună după transplant sau atunci când bolnavul este intubat. Infecţia cu CMV se instalează în termeni cuprinşi între 2 săptămâni şi 4 luni după transplant, iar infecţiile cu micobacterii - după 2 luni.

Examenul fizic minuţios al tractului digestiv, al tegumentelor, unghiilor, ochilor (funduscopia), vaselor periferice şi a cateterelor intravenoase, al locului de biopsie va minimaliza posibilitatea omiterii focarelor infecţioase cu alte localizări decât pulmonare.

Planul de investigare al pacienţilor imunocompromişi include obligatoriu:

- hemoleucograma completă;

- determinarea numărului limfocitelor T ($CD_{4+}$);

- analiza chimică a sângelui (probele hepatice, renale), electroliţii serici, care vor fi repetate fiecare 2-3 zile la necesitate;

- examenul microbiologic complex al probelor respiratorii (spută, aspiratele bronşice, lichidul lavajului bronhoalveolar, mai rar materialul prelevat prin biopsie transbronşică sau periaj pe cateter *etc*). Este necesar examenul sputei la flora tradiţională, la *Pneumocystis jiroveci*, la micobacterii, virusuri, fungi. În cazurile cu tuse neproductivă se recomandă stimularea expectoraţiei prin inhalarea de soluţie salină hipertonică;

- examenului microbiologic se pot supune şi alte specimene la prezenţa indicaţiilor clinice: urina (pacienţii cateterizaţi sau care prezintă manifestări clinice), masele fecale (de rând cu *screening*-ul pentru toxinele *Clostridium difficile* la pacienţii cu diaree), LCR sau lichidul articular, probe bioptice din focarele de infecţie (când sunt posibil de prelevat);

- 2 seturi de hemoculturi: din venele periferice şi din lumenele proximale ale cateterelor intravenoase (însămânţarea pe medii de cultură pentru bacterii şi pentru fungi);

- examenul radiologic al cutiei toracice, iar în cazurile cu prezentare atipică, în pneumoniile radiologic negative (cel mai frecvent întâlnite la pacienţii neutropenici, în pneumonia pneumocistică) - HRCT;

- conform indicaţiilor medicale - bronhoscopie cu biopsie transbronşică şi lavaj bronhoalveolar. Biopsia pulmonară deschisă se efectuează extrem de rar.

Pentru confirmarea etiologiei virale, fungice a pneumoniilor la pacienţii imunocompromişi se recomandă testele serologice sau aprecierea antigenilor, PCR, RIF [11,13,14].

Tratamentul antimicrobian va fi iniţiat prompt, luând în consideraţie riscul de evoluţie nefavorabilă a infecţiilor la pacienţii cu imunitatea compromisă. La modul practic medicaţia se începe înainte de a avea stabilit agentul etiologic. Tratamentul empiric iniţial trebuie să se bazeze, bineînţeles, pe *pattern*-ul local al sensibilităţii microbiene.

La pacienţii neutropenici antibioterapia iniţială este orientată spre etiologia bacteriană a pneumoniei, deoarece fungii, virusurile sau protozoarele sunt cauze rare ale infecţiei primare. Acoperirea antipiocianică este necesară din start.

Tratamentul poate fi iniţiat cu o cefalosporină de generaţia a III-a (cefepim sau ceftazidim), carbapenemi (imipenem, meropenem) în monoterapie sau cu o asociere de aminoglicozid plus cefalosporină de generaţia a III-a (cefepim sau ceftazidim) sau cu betalactamicele antipiocianice (piperacilină/tazobactam, ticarcilină/clavulanat) sau cu carbapenemi. La pacienţii cu risc de infecţie cu tulpinile meticilin rezistente de

stafilococ auriu este posibilă combinarea vancomicinei şi a unui dintre medicamentele listate (cu excepţia aminoglicozidelor). Fluorochinolonele nu vor fi utilizate în antibioterapia empirică la pacienţii, care au urmat profilaxie antimicrobiană cu acest grup de preparate.

La persoanele cu infecţia HIV/SIDA tratamentul va fi orientat spre etiologia bacteriană Gram pozitivă şi Gram negativă, dar şi cu acoperire pe pneumocist - tratamentul se va iniţia cu cefalosporine de generaţia a III-a în combinaţie cu trimetoprim/sulfametoxazonă. Dacă se confirmă pneumonia prin *Pneumocystis jiroveci*, se aplică trimetoprim/sulfametoxazona în doze maxime.

Tratamentul antiviral empiric nu este recomandat. Alegerea medicamentului-ţintă se face în funcţie de virusul identificat.

La alegerea medicamentului se ţine cont şi de reacţiile adverse. Multe din chimioterapicele antitumorale sunt nefro- sau hepatotoxice. În aceste situaţii se vor evita, după măsura posibilităţilor, antibacterienele cu aceleaşi reacţii adverse.

Dacă febra dispare în primele 3-5 zile de antibioterapie şi agentul patologic nu este identificat, regimul antibacterian iniţial va continua minim 7-10 zile (până la obţinerea dovezilor clinice, microbiologice şi radiologice de rezolvare a pneumoniei şi, eventual, a focarelor, cu condiţia rezolvării neutropeniei. În cazurile cu etiologia confirmată, antibioterapia va fi ajustată pentru acoperirea completă a etiologiei pneumoniei (antibacterienele cu acţiune pe bacteriile Gram negative vor fi recomandate în continuare).

Dacă febra nu este rezolvată după 3-5 zile de antibioterapie, se recomandă modificarea regimului antibioterapic, adiţionarea medicamentelor antifungice (de regulă polienice) şi se evaluează posibilitatea germenilor multirezistenţi, existenţa noilor focare de infecţie [5,13].

Profilaxia infecţiilor bacteriene, virale, fungice se face la toţi pacienţii cu factori de risc (conform recomandărilor existente) [1,2].

***Bibliografie***


1. Centers for Disease Control and Surveillance. 1999 USPHS/IDSA guidelines for prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. MMWR Morb Mortal Wkly Rev 1999; 48(RR10):1–66.
2. Centers for Disease Control and Surveillance. Guidelines for preventing op portunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of the CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. MMWR Morb Mortal Wkly Rev 2000; 49(RR10):1–125.
3. Godeau B., Coutant Perronne V., Huong D.L.T., et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in the course of connective tissue disease: report of 34 cases. J Rheumatol 1994; 21:246–51.

4. Hathorn J.W., Lyke K. Empirical treatment of febrile neutropenia: evolution of cur rent therapeutic approaches. Clin Infect Dis 1997;24(suppl 2):s256.
5. Hirschtick R.E., Glassroth J., Jordan M.C., et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1995;333:845.
6. Hughes W.T., Armstrong D., Bodley G.P., et al. Guidelines for the use of antimi crobial agents in neutropenic patients with unexpleined fever. Clin Infect Dis 1997;25:551.
7. Ingram C.W., Tanner D.C., Durack D.T., Kernodle G.W. Jr, Corey G.R. Dissemi nated infection with rapidly growing mycobacteria. Clin Infect Dis 1993; 16:463–471.
8. Kaplan J.E., Hanson D., Dworkin M.S., et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2000; 30(Suppl):S5–14.
9. Kolbe K., Domkin D., Derigs H.G., et al. Infectious complications during neutropenia subsequent to periferal blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 1997;19:143.
10. Ognibene F.P., Shelhamer J.H., Hoffman G.S., et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:795–799.
11. Picazo J.J. Management of the febrile neutropenic patient: a consensus conference. Clin Infect Dis 2004;39:s1-6.
12. Rello J, Vallés J, Kollef MH. Critical care infectious diseases textbook. Medical 2001, 932p.
13. Rolston K.V.I. The IDSA 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. Clin Infect Dis 2004;39:s44-48.
14. Rubin R.H, Young L.S. Clinical approach to infection in the compromised host. Medical 2002, 719 p.
15. Selwyn P.A., Hartel D., Lewis V.A., et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intavenous drug users with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1989;320:545.
16. Sepkowitz K.A. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis 2002;34:1098 1107.
17. Urabe A. Clinical features of the neutropenic host:definition and initial evaluation. Clin Infect Dis 2004;39:s53-55.

# Capitolul XV
# PROFILAXIA PNEUMONIEI COMUNITARE

Cea mai importantă şi eficientă metodă de profilaxie a PC este imunizarea cu vaccinul pneumococic şi cu vaccinul gripal [10,11,20].

Vaccinul pneumococic polizaharidic şi vaccinul gripal inactivat sunt recomandate tuturor persoanelor cu vârsta înaintată, precum şi celor tinere, care prezintă risc de morbiditate şi mortalitate sporită prin PC *(tabelul 15.1)* [1,2].

Vaccinul pneumococic conjugat nu este utilizat la adulţi, fiind pe larg aplicat la copiii sub 5 ani [6,19]. Odată cu implementarea acestui vaccin în pediatrie s-a observat şi o reducere semnificativă a infecţiilor pneumococice printre adulţi [9,19]. Acest fapt ar putea fi explicat prin diminuarea portajului de pneumococ la copii (care sunt o sursă importantă de infecţii pneumococice).

Vaccinul cu virus gripal atenuat este recomandat persoanelor sănătoase (fără comorbidităţi) cu vârsta cuprinsă între 5 şi 49 ani şi lucrătorilor medicali [1].

*Tabelul 15.1*

**RECOMANDĂRI PENTRU PROFILAXIA SPECIFICĂ A PNEUMONIILOR COMUNITARE** [1,2]

| | ***Vaccinul pneumococic polizaharidic*** | ***Vaccinul gripal cu virus inactivat*** | ***Vaccinul gripal cu virus viu atenuat*** |
|---|---|---|---|
| ***Calea de administrare*** | Injectare i.m. | Injectare i.m. | Spray intranasal |
| ***Recomandat*** | Persoanelor peste 65 ani<br>Persoanelor cu vârsta 2-64 ani cu factori de risc<br>Tabagişti | Persoanelor peste 50 ani<br>Persoanelor cu vârsta 6 luni - 49 ani cu factori de risc<br>Membrilor de familie a persoanelor cu risc sporit<br>Lucrătorilor medicali<br>Copiilor cu vârsta 6-23 luni | Persoanelor sănătoase (fără comorbidităţi), cu vârsta cuprinsă între 5 şi 49 ani; lucrătorilor medicali şi membrilor de familie a persoanelor cu risc sporit |
| ***Grupul de risc*** | Boli cardiovasculare, pulmonare, renale, hepatice cronice<br>DZ<br>Licvoree<br>Alcoolism<br>Asplenia<br>Stări şi/sau medicaţie imunosupresive<br>Persoanele care primesc îngrijiri medicale (internate, staţionare, case de îngrijiri) | Boli cardiovasculare, pulmonare cronice (inclusiv astmul bronşic)<br>Boli metabolice cronice (inclusiv DZ)<br>Hemoglobinopatiile<br>Stări şi/sau medicaţie imunosupresive<br>Funcţie respiratorie compromisă sau risc sporit de aspiraţie<br>Sarcina<br>Persoanele care primesc îngrijiri medicale (internate, staţionare, case de îngrijiri)<br>Tratament cu aspirină la persoanele peste 18 ani | De evitat la persoanele cu factori de risc |
| ***Revaccinarea*** | O singură revaccinare, după 5 ani: vârstnicilor peste 65 ani, dacă prima vaccinare a fost efectuată până la vârsta de 65 ani; persoanelor imunocompromise; persoanelor cu asplenie | Anuală | Anuală |

Eficacitatea vaccinului pneumococic polizaharidic în prevenirea infecțiilor invazive (bacteriemie, meningită) a fost demonstrată atât la vârstnici, cât și la persoanele tinere (cu comorbidități) [3,5,16,17]. Astfel, la vârstnicii peste 65 ani eficacitatea poate atinge 75%, însă aceste cifre scad odată cu avansarea în vârstă [16]. Rămâne controversat efectul vaccinării la persoanele imunocompromise.

Eficacitatea imunizării antigripale este la fel determinată de factorii gazdei, însă și de asemănarea antigenică dintre componentele vaccinului și a tulpinilor de virus gripal circulant. Imunizarea antigripală a demonstrat rezultate bune prin diminuarea contractării pneumoniilor, scăderea numărului de spitalizări și decese din pneumonii [7,8]. Un studiu observațional (care a inclus pacienți peste 65 de ani) a demonstrat corelarea imunizării antigripale cu reducerea atât a numărului de spitalizări și a riscului de deces determinate de pneumonii și gripă, cât și a celui de decese din patologia cardiacă și boli cerebrovasculare [13].

Revaccinarea (una singură, după 5 ani) antipneumococică este recomandată persoanelor imunocompromise, cu asplenie și vârstnicilor peste 65 de ani (în cazul dacă prima vaccinare a fost efectuată până la vârsta de 65 de ani).

Revaccinarea antigripală se face anual, deoarece în fiecare an vaccinul este creat cu o componență antigenică comună virusului circulant presupus (factorii cei mai virulenți ai gripei, neuraminidaza și hemaglutinina, se modifică în permanență). Vaccinarea cadrelor medicale, membrilor familiilor acestora și persoanelor cu factori de risc s-a dovedit a fi o metodă eficientă de profilaxie a pneumoniilor [4,8].

În toate țările vaccinarea persoanelor din grupul de risc niciodată nu atinge 100% cazuri. Astfel, în anul 2003 în SUA doar 69% dintre vârstnicii după 65 ani au fost vaccinați antigripal și 64% au fost vaccinați pneumococic [15]. Ideală ar fi vaccinarea până la contractarea pneumoniei, însă la pacienții nevaccinați ghidurile recomandă imunizarea în reconvalescență sau la externare (în condiții de ambulator). Se va evita vaccinarea în timpul perioadei febrile (risc de reacție febrilă manifestată prin confuzii), de recurență a infecției sau de suprainfecție.

Pentru vaccinarea antigripală programată sunt recomandate lunile octombrie - noiembrie. Răspunsul imun se dezvoltă după 2 săptămâni de la imunizarea cu vaccin gripal inactivat. Vaccinarea antipneumococică și antigripală se poate face simultan, dar în brațe diferite.

O metodă suplimentară de profilaxie a gripei poate fi administrarea antiviralelor – oseltamivir sau zanamivir. Pentru profilaxia gripei A pot fi utilizate și amantadina sau rimantadina, deși în unele țări (SUA și Canada) se atestă cazuri de rezistență a tulpinilor circulante de virus [11].

Profilaxia medicamentoasă antivirală este recomandată:

- persoanelor expuse la virus (care sunt în contact cu bolnavii) sau cu risc sporit în perioada de epidemie, până la instalarea răspunsului imun după vaccinare;

- la persoanele cu contraindicații pentru vaccinare;

- ca și metodă adițională de profilaxie la persoanele, care nu răspund adecvat la vaccinare (de exemplu HIV-infectații).

Tratamentul sau profilaxia cu antivirale nu pare să afecteze răspunsul imun la vaccinul cu virus inactivat. Efectul antiviralelor la vaccinarea cu virus atenuat nu este cunoscut, astfel că se vor evita antiviralele în timpul vaccinării.

În recomandările ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) sunt prevăzute și alte vaccinări la adulți.

Tusea convulsivă este o cauză rară de pneumonie, însă pneumonia este o complicație majoră a tusei convulsive. Acest fapt a determinat ACIP să accentueze necesitatea vaccinării adulților de la 19 ani până la 64 ani contra tusei convulsive [18].

Tabagismul se asociază cu un risc semnificativ de bacteriemie pneumococică. Studiul realizat de Nuorti și colegii a demonstrat că fumatul este un factor de risc pentru infecțiile pneumococice invazive la adulții tineri imunocompetenți [14]. Tabagismul este identificat și ca factor de risc pentru infecția cu *Legionella* [12]. Astfel că sistarea fumatului va fi recomandată pacienților fumători cu PC. Bolnavii, care nu abandonează fumatul, trebuie vaccinați cu vaccin pneumocic, deși nu sunt pe lista recomandată de ACIP.

Profilaxia antivirală, în special în perioada pandemiilor (SARS, gripă aviară, gripă A $N_1H_1$) vizează și un șir de măsuri antiepidemice, îndreptate spre micșorarea contactului cu persoanele bolnave și prevenirea răspândirii infecției.

Măsurile igienice, inclusiv igiena mâinilor (cu gel pe bază de alcool) și masca pentru pacienții cu tuse ("igiena respiratorie") la fel arată rezultate bune.

***Bibliografie***


1. Harper S.A., Fukuda K., Uyeki T.M., et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2005; 54:1-40.
2. Bridges C.B., Harper S.A., Fukuda K., et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2003; 52:1-34.
3. Butler J.C., Breiman R.F., Campbell J.F., et al. Pneumococcal polysaccharide vac cine efficacy: an evaluation of current recommendations. JAMA 1993; 270:1826-1831
4. Carman W.F., Elder A.G., Wallace L.A., et al. Effects of influenza vaccination of healthcare workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. Lancet 2000; 355:93-97.
5. Farr B.M., Johnston B.L., Cobb D.K., et al. Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk: results of a matched case-control study. Arch Intern Med 1995; 155:2336-2340.
6. Flannery B., Schrag S., Bennett N.M., et al. Impact of childhood vaccination on racial disparities in invasive *Streptococcus pneumoniae* infections. JAMA 2004; 291:2197–2203.

7. Gross P.A., Hermogenes A.W., Sacks H.S., et al. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. Ann Intern Med 1995; 123:518-527.
8. Jefferson T., Rivetti D., Rivetti A., et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. Lancet 2005; 366:11651174.
9. Lexau C.A., Lynfield R., Danila R., et al. Changing epidemiology of invasive pneu mococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. JAMA 2005; 294:2043-2051.
10. Lim W.S., Baudouin S.V., George R.C., et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: update 2009. Thorax 2009; 64: 1-55.
11. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A., et al. Infections Diseases Society of America/ American Thoracic Society Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007;44:s27-72.
12. Marston B.J., Lipman H.B., Breiman R.F. Surveillance for Legionnaires' disease: risk factors for morbidity and mortality. Arch Intern Med 1994; 154:2417-2422.
13. Nichol K.L., Nordin J., Mullooly J., et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. N Engl J Med 2003; 348:1322-1332.
14. Nuorti J.P., Butler J.C., Farley M.M., et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. N Engl J Med 2000; 342:681-689.
15. Public health and aging: influenza vaccination coverage among adults aged 50 years and pneumococcal vaccination coverage among adults aged 65 years in United States, 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003; 52:987-992.
16. Shapiro E.D., Berg A.T., Austrian R., et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. N Engl J Med 1991; 325:1453-1460.
17. Sims R.V., Steinmann W.C., McConville J.H., et al. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. Ann Intern Med 1988; 108:653-657.
18. Ward J.I., Cherry J.D., Chang S.J., et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. N Engl J Med 2005; 353:1555-1563.
19. Whitney C.G., Farley M.M., Hadler J., et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 2003; 348:1737-1746.
20. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., et al ERS Tasc Force in collaboration with ESC MID: Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur Respir J 2005; 26:1138-1180.

## *Alte cărţi ale autorului*

- Hipertensiunea arterială: aspecte clinice Chişinău, 1996, 192 p.
- Bolile cardiovasculare: aspecte de diagnostic Chişinău, 1997, 350 p.
- Examenul clinic în afecţiunile aparatului respirator (cu A.Gavriliuc şi Raisa Hotineanu) Chişinău,1998, 96 p.
- Medicină internă. Lucrări practice (colectiv) Chişinău, 1999, 156 p.
- Pneumoniile: ghid de practică medicală Chişinău, 1999, 100 p.
- Astmul bronşic: ghid de practică medicală (cu Sofia Cojocaru şi Ludmila Panfil) Chişinău, 2000, 95 p.
- Bolile aparatului respirator (colectiv) Chişinău, 2001, 638 p.
  Lucrare distinsă cu Premiul Academiei de ştiinţe din Moldova în 2003
- Elemente de nefrologie (colectiv) Chişinău, 2002, 228 p.
- Atelectazia pulmonară (cu Oxana Bărbieru, A.Cebotari, A.Gavriliuc) Chişinău, 2003, 38 p.
- Pneumoniile: ghid de practică medicală (cu A.Gavriliuc, Doina Rusu) Chişinău, 2004, 68 p.
- Boli cardiovasculare (colectiv) Chişinău, 2004, 492 p.
- Dislipidemiile: ghid de practică medicală (cu Alexandru Corlăteanu) Chişinău, 2004, 102 p.
- Semiologia radiologică a toracelui (colectiv) Chişinău, 2005, 384 p.
- Examenul clinic în afecţiunile aparatului digestiv (cu A.Gavriliuc) Chişinău, 2005, 118 p.
- Compendiu de gastroenterologie (colectiv) Chişinău 2006, 512 p.
- Elemente de nefrologie *ediţie revizuită* (colectiv) Chişinău, 2007, 214 p.
- Evaluarea funcţională respiratorie (cu Alexandru Corlăteanu) Chişinău, 2007, 100 p.
- Pneumonitele interstiţiale idiopatice (colectiv) Chişinău 2007, 222 p.
- Medicina internă, breviar. Modulul gastroenterologie/hepatologie (colectiv) Chişinău 2008, 164 p.
- Medicina internă, breviar Modulul Pneumologie (colectiv), Chişinău 2008, 210 p.
- Medicina internă, breviar Modulul Cardiologie (colectiv), Chişinău 2008 211 p.
- Medicina internă, breviar Modulul Pneumologie (colectiv), Chişinău 2009 236 p.
- Boli cardiovasculare *ediţie revizuită,* (colectiv), Chiţinău, 2008, 523 p.
- Pneumologie (colectiv) Chişinău 2009, 731 p.
- Профилактика артериальной гипертензии (în limba rusă) (cu A.Izvorean) Chişinău 1992, 192 p.
- Очерки клинической кардиологии (în limba rusă) (colectiv) Chişinău 2003, 492 p.
- Обследование при болезнях дыхательной системы (în limba rusă) (cu A.Gavriliuc, A.Corlăteanu) Chişinău 2005, 144 p.
- Обследование при болезнях органов пищеварения (în limba rusă) (cu A.Gavriliuc) Chişinău, 2006, 182 p.